

A SARS-CoV-2 vírusfertőzések élsportolókra gyakorolt hatásai

Doktori értekezés

Dr. Fodor Eszter

Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
Sporttudományok Doktori Iskola



MAGYAR TESTNEVELÉSI
ÉS SPORTTUDOMÁNYI
EGYETEM
BUDAPEST

Témavezető: Dr. Lacza Zsombor, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Szelid Zsolt, egyetemi docens, PhD, habil.
Dr. Katona Gábor, egyetemi docens, PhD

Budapest
2026

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
ÁBRAJEGYZÉK.....	6
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	9
<u>1. BEVEZETÉS.....</u>	<u>10</u>
<u>2. CÉLKITŰZÉSEK.....</u>	<u>18</u>
<u>3. MÓDSZEREK</u>	<u>20</u>
<u>3.1 VIZSGÁLATI MÓDSZEREK ÉLSPORTOLÓKNÁL</u>	<u>20</u>
<u>3.2 VÉRPLAZMA TERÁPIA VIZSGÁLATI MÓDSZEREI</u>	<u>22</u>
<u>3.3 VAKCINÁK HATASAINAK VIZSGÁLATA OLTOTT SZEMÉLYEKBEN</u>	<u>28</u>
<u>3.4 STATISZTIKAI ANALÍZIS</u>	<u>30</u>
<u>4. EREDMÉNYEK</u>	<u>32</u>
<u>4.1 ÉLSPORTOLÓK VÍRUS NEUTRALIZÁCIÓS SZINTJE A PLAZMA MINTÁKBAN SARS-COV2 FERTŐZÉST KÖVETŐEN</u>	<u>32</u>
<u>4.2 IGG, IGM ÉS IGA ANTITEST SZINTEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYE</u>	<u>32</u>
<u>4.3 GYULLADÁSOS CITOKINEK VIZSGÁLATÁNAK AZ EREDMÉNYE.....</u>	<u>33</u>
<u>4.4. ÖSSZEFÜGGÉS A GYULLADÁSOS CITOKINEK ÉS AZ ANTITEST SZINTEK KÖZÖTT</u>	<u>36</u>
<u>4.5. VÉRPLAZMA TERÁPIÁBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK LEÍRÁSA</u>	<u>36</u>
<u>4.6. KONVALESZCENS VÉRPLAZMA TERÁPIA.....</u>	<u>38</u>
<u>4.7. A KONVALESZCENS VÉRPLAZMATERÁPIA HATÁSAI A GYULLADÁSOS PARAMÉTEREKRE.....</u>	<u>40</u>
<u>4.8. MAGYARORSZÁGON ELÉRHETŐ SARS-COV-2 OLTÁSOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA</u>	<u>44</u>

<u>5.</u>	<u>MEGBESZÉLÉS</u>	<u>55</u>
<u>6.</u>	<u>KÖVETKEZTETÉSEK.....</u>	<u>66</u>
<u>7.</u>	<u>ÖSSZEFOGLALÁS.....</u>	<u>68</u>
<u>8.</u>	<u>IRODALOMJEGYZÉK</u>	<u>72</u>
<u>9.</u>	<u>SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK.....</u>	<u>80</u>
<u>10.</u>	<u>KÖSZÖNETNYILVÁNTÁS.....</u>	<u>81</u>

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Angiotenzin-konvertáló enzim 2
ANOVA	Analysis of variance
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BFGF	Basic fibroblast growth factor
CCP	Convalescent Plasma
CD4	Cluster of differentiation 4
COVID 19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktív protein
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassy
ELISA	Enzyme Linked Immunsorbent Assay
FBS	Fetal Bovine Serum
FDA	Food and Drug Administration
ICU	Intensive Care Unit
IFN-gamma	Interferon gamma
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-13	Interleukin 13
IL-15	Interleukin 15
IL-17	Interleukin 17
IL-2	Interleukin 2
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
IL-7	Interleukin 7
IL-8	Interleukin 8
IL1-béta	Interleukin 1-béta
IL1-RA	Interleukin 1-receptor antagonist
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1

MERS, MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome
MIP1- α	Macrophage Inflammatory Protein-1
MOF	Multi Organ Failure
mRNS	Messenger Ribonucleic acid
NNK	Nemzeti Népegészségügyi Központ
OVSZ	Országos Vérellátó szolgálat
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDGF-BB	Platelet-derived growth factors
RBD	Receptor-kötő domén
RNS	Ribonucleic acid
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS, SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TCID50	Tissue Culture Infectious Dose
TE	Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
TNF alfa	Tumor nekrosis faktor-alfa
TRALI	Transfusion-Related-Acute Lung InjuryCelsius
TUKEB	Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WADA	World Anti Doping Agency
WBC	White Blood Cells
WHO	World Health Organisation

ÁBRAJEGYZÉK

- 1. ábra:** A hisztogramokon láthatóak az életkori megoszlások, a hospitalizációs idők, a konvelszcens plazma beadása előtti és a beadását követő első napi fehérvérsejtszám, ferritin, CRP és IL-6 szintek. 267 páciens mintája kerül bemutatásra.....23
- 2. ábra:** Vérmintavételt követően a minta centrifugálása után a vörösvértestektől szétvált vérplazmát leválasztottuk és -20 C°-on tároltuk.....25
- 3. ábra:** Az ábra a különböző sportolók (birkózók, úszók, kerékpáros, kajakosok és vívó) vérmintáiban mért antitestek (IgA, IgM és IgG) szintjét mutatja a SARS-CoV-2 vírus tüskefehérjéje és nukleokapszid fehérjéje ellen. A fekete oszlopok az egyéni minták alapszintjét, míg a piros oszlopok az emelkedett szinteket jelölik, melyek pozitívak voltak.....29
- 4. ábra:** Az ábra a Tumor nekrozis faktor (TNF)- és interferonok (IFN)-csoportokhoz tartozó citokinek és kemokinek közötti korrelációkat mutatja. A korrelációs együtthatók színskálával jelennek meg: a piros színek pozitív, míg a kék színek negatív korrelációt jeleznek. TNF csoport: A bal oldalon látható citokinek (pl. TNF-alfa, MIP-1beta, Eotaxin) egymás közötti korrelációját ábrázolja. Erős pozitív korreláció figyelhető meg több citokin között (pl. MIP-1beta és IL-9). IFN csoport: A jobb oldalon található citokinek (pl. IL-10, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), IFN-gamma) korrelációi láthatók. Az IFN-gamma negatívan korrelál a legtöbb TNF-csoport taggal, míg pozitív korrelációt mutat a VEGF-fel.....30
- 5. ábra:** TNF- és IFN-csoportok relatív citokinszintje az egyes sportolóknál. Az ábra a sportolók (birkózók, úszók, kerékpáros, kajakosok és vívó) relatív citokinszintjét mutatja a korábban meghatározott két különböző csoportban: a TNF csoportba tartozó citokinek kék színnel, az IFN csoportba tartozók piros színnel kerültek bemutatásra. Az Y tengely a relatív citokinszintet százalékos

formában ábrázolja, míg az X tengelyen az egyes sportolók szerepelnek.....31

6. ábra: A és B: A hisztogramok a kórházi felvételtől számított eltelt napokat mutatja meg míg a betegek megkapták a vérplazma terápiát, külön bemutatva a felgyógyult (A) és az elhunyt (B) betegeket. C: Az átlag \pm SEM értékek kerülnek bemutatásra a terápia előtti kórházban eltöltött időtartamra vonatkoztatva a felépült és elhunyt betegek körében; a csillag azt jelzi, hogy $P < 0,05$ a Mann-Whitney-teszt alapján. D: Azok a betegek, akik a kórházi felvételt követő első 3 napon kaptak plazmaterápiát, jelentősen jobb túlélési arányt mutattak, mint azok, akik későbbi időpontokban részesültek CCP terápiában; a csillag azt jelzi, hogy $P < 0,05$ a Fisher-féle teszt alapján.....36

7. ábra: Gyulladásos citokinek (IL-1 béta, IL-6, IL-8, TNF- α) szintjének összehasonlítása felépült és elhunyt betegek között. Az ábrán a különböző citokinek (IL-1 béta, IL-6, IL-8, TNF- α) koncentrációja látható pg/ml egységben mérve. A fehér oszlopok a felépült betegek, míg a fekete oszlopok az elhunyt betegek átlagértékeit és standard hibáikat (SEM) mutatják. IL-1 béta esetében nincs szignifikáns különbség a két csoport között. IL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt az elhunyt betegekben ($p < 0,01$), jelezve a súlyos gyulladásos reakciót. IL-8 és TNF alfa szintje szintén magasabb volt az elhunytakban, de a különbségek statisztikailag nem volt szignifikáns.....37

8. ábra: IL-6, CRP és Ferritin szintek a konvaleszcens vérplazmaterápia előtt és után. A ferritin szinteket 79 páciensnél, a CRP szintet 130 páciensnél és az IL-6 szintet 58 páciensnél volt lehetőség mérni. Az adatok átlag \pm SEM-ben vannak ábrázolva.....38

9. ábra: Nukleokapszid elleni IgG (A), tüskefehérje IgG (B), antitest titer és neutralizáció, C.) SARS-CoV-2 vírusinfekción átesett, de oltással nem rendelkező kontrollok bevonásával és az 5 különböző oltási csoportban.....41-42

- 10. ábra:** A különböző oltások típusai hatásmechanizmusuk alapján.....43
- 11. ábra:** T sejt reakció a SARS-CoV-2 Antigén 1 -el szemben (A) és a SARS-CoV-2 Antigén 2-el szemben. Vizsgáltuk a kontroll csoportban, akik felgyógyultak a SARS-CoV-2 infekcióból, de oltással nem rendelkeztek és az 5 különböző oltási csoportban (n=95). A pöttyözött vonal a határértéket mutatja, ami 0.15 (IU/ml).....45
- 12. ábra:** a korrelációs mátrix látható, a nukleokapszid és tüskefehérje elleni IgG értékek (U/ml), valamint az IFN gamma (IU/ml) koncentrációja, miután megtörtént a T sejt aktiváció az Ag1 és Ag2 antigénre válaszul az összes jelentkezőnél (n=95). A buborék diagramok az r_s értéket mutatják a tüskefehérje ellenes IgG (U/ml) és az Ag1 között (B) illetve az Ag2 (C) között, melyben már szerepelnek a SARS-CoV-2 vírusinfekción átesett alanyok is (SARS-CoV-2 kontroll) és a különböző oltásokat kapott csoportok (n=95). A buborékok méretei bemutatják az r_s értékeket, ahol a 0,39 alatt gyenge korreláció, 0,49 és 0,83 moderált és nagyon erős korreláció látható. A különböző színek a magyarázó ábra szerint a különböző oltásokat jelzik, illetve a SARS-CoV-2 infekciót.....46-47
- 13. ábra:** A SARS-CoV-2 vírusinfekcióval szembeni, és az öt különböző oltást kapó csoport immunválaszainak összefoglalása. A radardiagramok százalékos arányt mutatnak ugyanazon a skálán, hogy lehetővé tegyék az átfogó összehasonlítást. Az erősebb immunválaszokat, melyek nagyobb diagram területeken láthatók, azokat az mRNS vakcinák állítják elő, azonban a gyógyult csoporttól eltérő mintázattal. Az inaktivált vakcina által kiváltott immunválasz áll a legközelebb a gyógyult csoporthoz képest mind nagyságrendben, mind mintázatban.....49

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1. táblázat:** Deskriptív leírása a betegek jellemzőinek, összesítve és alcsoportokra bontva.....21
- 2. táblázat:** A WHO által megállapított súlyossági besorolás alapján a két alcsoportban lévő betegek súlyossági besorolása.....22
- 3. táblázat:** A WHO súlyossági skála (WHO ordinal severity scale) értékeit mutatja be a vizsgálati résztvevők esetében, két különböző csoportban: azoknál, akiknél a konvaleszcens plazma transfúziója kevesebb mint 3 napon belül történt (< 3 nap Convalescent Plasma (CCP) transfúzió előtt), illetve azoknál, akiknél a transfúzió ennél később (> 3 nap CCP transfúzió előtt) történt. Az adatok átlag \pm szórás formátumban vannak feltüntetve.....33

1. BEVEZETÉS

A különböző járványok sok évszázada rendre vissza-visszatérő jelenségek melyek velünk vannak és nagy kihívás elé állították, valamint állítják jelenleg is társadalmunkat.

Az emberi történelem egyik legpusztítóbb pandémiája az 1347 és 1352 között zajló pestisjárvány volt, melynek következtében becslések szerint 17-28 millió ember halt meg világszerte. A kolera 1817-óta napjainkig jelen van és a kolerajárványok összesen 40 millió ember halálához vezettek, a spanyolnátha pedig 1918 és 1919 között terjedt, és összesen 50 millió ember halálát okozta. A SARS-1 vírus következtében 774 ember halt meg, az Ebola vírus pedig 11000 ember halálának okozója volt és végül a SARS-CoV-2 vírus igazoltan több mint 4 millió ember haláláért felelős napjainkig [1].

A pandémia fogalmát 1666-ban írták le először, mellyel az országhatárokon és földrészekén átívelő, nagy embertömeget érintő fertőző betegség okozta járványt definiálták. Maga a pandémia kifejezés két görög szóból alakult ki: a *pan* = minden, összes és a *démosz* = emberek, nép szavakból. 1948-as alapítása óta a World Health Organisation (WHO) hozza meg azt a döntést, hogy mikortól minősít egy járványt pandémiának.

A pandémia kihirdetése korlátozásokhoz vezet, mely az adott területen – legyenek azok bizonyos régiók, országok vagy akár az egész világ – mindenkit érint, de vannak olyan szubpopulációk melyek különösen kitettek egyrészt a fertőzés lehetőségének, másrészt a korlátozások következményeinek. Ilyen például az élsportolók csoportja, akik az életvitelük miatt, mint például a szoros fizikai kontaktusok és körülmények okán könnyen fertőződhetnek és fertőzhetnek, valamint a fertőzés utóhatásai is nagyban kihatnak későbbi teljesítőképességükre, másrészt a korlátozások is nagyban befolyásolják lehetőségeiket. Kiemelkedő példa erre a Tokiói Olimpia és a Futball Európa-bajnokság egy évvel való elhalasztása, amit végül állandó orvosi kontroll mellett, valamint nézők nélkül bonyolítottak le. Ezen túl a különböző versenyek elmaradása, a nemzetközi edzőtáborok és a folyamatos felkészülési lehetőség hiánya, később redukálása, mind komoly fizikai és mentális kihívás elé állította az élsportolókat.

A világ 2003-ban élte át a 21. század első nagy visszatérő járványát, a Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) vírusfertőzést, mely Kínából indult és terjedt el szerte a világban. Hét hónappal a vírusfertőzés kezdete után a WHO World Health Organisation (WHO) összesen 33 országból, 8456 esetet jelentett, melyből 809 halálos kimenetelű volt [2]. A SARS egy meglehetősen nagy fertőzőképességgel rendelkező betegség, melyet szignifikáns morbiditás jellemez. A fő klinikai tüneteit képezi a magas láz, myalgia, száraz köhögés, fejfájás, dyspnoe. Gyakori laboratóriumi paraméterei közé tartozik a fehérvérsejtszám csökkenése, CD4 és CD8 limfocita csökkenéssel, thrombocytopenia és megemelkedett D-Dimer szint, továbbá érdekességük, hogy gyengén reagálnak még a széles spektrumú antibiotikumokra is [3]. 2012-ben egy újabb koronavírus járvány ütötte fel a fejét a világban, amely a Middle East Respiratory Syndrome (MERS) vírusinfekció volt. Mindkét korábban ismert koronavírus típusnak, azaz mind a SARS-nak, mind a MERS-nek közös jellemzője, hogy feltételezhetően állati eredetűek voltak, az állatokról terjedtek át az emberre. A zoonózis során a megbetegedett egyéneknél sok esetben fatális kimenetelű légzési elégtelenséget okozott a fertőzés. Az új béta koronavírus, a SARS-CoV-2 genom szekvenciában 79%-ban azonos a SARS-CoV-al és 50%-ban pedig a MERS-CoV-al [4]. A három vírus számos hasonlósággal bír ám ennek ellenére vannak enyhe különbségek, amelyek megkülönböztetik őket egymástól. A SARS és a MERS vírusfertőzés eseteinek halálozási aránya nagyon magas, 9,5%, illetve 34,4%. Ezzel szemben a SARS-CoV-2 halálozási aránya 2,13% [5].

2020 januárban Kínából egy akkor még sokunk számára teljesen ismeretlen városból Wuhanból (Hupej tartomány) aggasztó hírek kezdtek el érkezni. Egyre több tüdőgyulladásos esetet fedeztek fel. Később kiderült, hogy már 2019 december 12-én jelen volt a SARS-CoV-2 vírus amely kezdett elterjedni, ami összesen 2794 laboratóriumban megerősített infekcióval járt, melyből 80 eset halállal végződött január 26-ig [6].

Annak ellenére, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés 2020 januárjában, sőt még a februári hónapokban is nagyon távolinak tűnt Magyarországtól, egyre inkább nyilvánvaló vált a hírekből számunkra is, hogy ez a vírusfertőzés gyorsan közeledik, de akkor még ennek a hatásait, következményeit megbecsülni sem tudtuk.

A WHO 2020 március 13-án nyilvánította hivatalosan világjárvánnyá, pandémiává a SARS-CoV-2 vírusfertőzést, mely miatt az egész társadalmat érintő korlátozásokat vezettek be egyik pillanatról a másikra.

Természetesen teljesen leállt a sportélet is. Ekkor még nem tudtuk, hogy mi lesz a Tokiói Olimpia sorsa. Már a járvány legelején kiderült, hogy az élsportolók, a válogatott versenyzők egy speciális populációt képeznek, akik nagyon erőteljesen ki vannak téve a járványoknak, így a SARS-CoV-2 vírus által okozott pandémiának is [7]. Az élsportolók nagyon aktív életet élnek és ezáltal a magas rizikójú populációba tartoznak azon tekintetben, hogy könnyen megfertőződhetnek a vírus által, illetve könnyen átadhatják azt a társaiknak [8]. Sokszor utaznak a világ egyik pontjából a másikba egy-egy edzőtábor vagy verseny miatt, amiket számos esetben enyhe klímájú környezetben tartanak, mint pl. Spanyolországban vagy Olaszországban, ami a két eredeti gócpontja volt a SARS-CoV-2 pandémiának Európában [9]. Az élsportolók között sokkal nagyobb az esélye a vírusfertőzésnek sportolás közben, hiszen általában csapatban edzenek és fizikális kontaktus alakul ki közöttük és sok esetben edzőik között is, de ez a lehetőség ugyanúgy felmerül még az egyéni sportágakat űzőknél is, mivel sok esetben ők is csoportosan tréningeznek.

Nagyon csekély publikált adat állt rendelkezésre, mely bemutatta volna a SARS-CoV-2 vírusfertőzés természetét, prevalenciáját és viselkedését professzionális sportolóknál [8]. A COVID-19 vírusfertőzéses gyorsasága nem tette lehetővé még az átlag populációtól sem az adatgyűjtést az első periódusban, nemhogy egy speciális kohorsztnál. A fontos döntések meghozatala, mint például a 2020-as Tokiói Olimpia elhalasztása inkább társadalmi nyomásra történt, mintsem epidemiológiai számítások alapján és a döntés hatásosságát pedig csak utólag lehetett elemezni [10], [11], [12]. Az élsportban nagyon erőteljes a törekvés arra, hogy a sporttevékenységek sűrűségét, rendszerességét és módját zavartalanul fenntartsák, mivel annak finanszírozása erősen függ a ténylegesen megvalósuló mérkőzésektől, versenyektől, és egyéb rendezvényeken való résztvételtől. Sok esetben ezért az egészségügyi kockázatok másodlagosak lehetnek a sportszakemberek számára, ami tulajdonképpen hasonló, mint amit a teljesítményfokozó szerek és lehetőségek alkalmazásának tekintetében láthatunk. A finanszírozás és a

mihamarabbi eredménycentrikusság okán a biztonságosság csak másodlagos szerepet tölt be és a sportolók hamarabb és más feltételekkel kezdenek közösségbe járni, edzeni és versenyezni, mint ahogy az orvosszakmailag megengedhető lenne [13]. Érdekességként és a tények alátámasztásaként szolgál, hogy a 2022-es Tour de France-on még azután is folytatni lehetett a versenyzést, hogy egy kerékpáros COVID-19-tesztje pozitív lett. Ez is azt mutatja, hogy fontos mélyrehatóan megérteni a SARS-CoV-2 élsportolókra gyakorolt hatását és utóhatását, ezt követően pedig elősegíteni a versenyzők sporthoz való visszatérésének szabályait, ehhez a megfelelő keret- és szabályrendszerek kialakítását.

Bizonyíték van arra, hogy a SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő fiatal egyéneknél viszonylag enyhe tünetek jelentkeznek, és 5–7 nap alatt szinte teljesen felépülnek [14]. A fertőzöttek egy részénél azonban fokozott a kockázata a további állapotromlásnak különösen a 7. és 9. nap között, melynek következtében fulminánsabb alsó légúti ill. esetlegesen szisztémás fertőzés léphet fel [14]. Érzékenyebb betegekben ez egy kontrollálatlan gyulladáshoz vezethet, amit a gyulladást elősegítő citokinek, például az Interleukin-6 (IL-6), IL-8 vagy TNF-alfa rendkívül magas szintje okoz [15]. Ezen szelektív, gyulladáskeltő citokinek berobbanását „citokin vihar” nevezik, amely kiváltja vagy legalábbis jelzi a következményes akut légzési distressz szindrómát, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) és több szervi elégtelenséget, Multi Organ Failure (MOF) [16]. Ezek halmaza pedig felelős a SARS-CoV-2 fertőzés letalitásáért, mint például a korábbi koronavírus-járványoknál, nevezetesen a 2002-es SARS-CoV-2 és a 2012-es MERS-CoV [17]. Ezért a gyulladáshoz vezető citokinek szintjének mérése a fertőzött egyének monitorozásának egyik fontos módja lett [18]. Másrészről az élsportolók szervezetében egy más típusú gyulladáshoz vezető állapot van jelen, főleg az erősítő edzések során kialakuló miokintermelés miatt. Érdekes módon a legfőbb emelkedett miokinek az IL-6, IL-8 és TNF-alfa, azaz ugyanazok a molekulák, amelyek emelkedtek az akut SARS-CoV-2 fertőzésben [18], [19]. Ezért feltételezhető, hogy a magas edzetségi szinten lévő profi sportolók másképp reagálhatnak a vírusfertőzésre, mint az átlagpopuláció. A SARS-CoV-2 fertőzés ellen jóváhagyott vírusellenes szerek vagy vakcinák mellett a felépült donoroktól származó konvaleszcens vérplazmatranszfúzióját alkalmazzák súlyosan beteg emberek kezelésére [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26]. A konvaleszcens vérplazma vírusspecifikus neutralizáló antitesteken keresztül hathat, amelyek főleg IgG és IgM

izotípusok, bár az IgA a nyálkahártya vírusvédelmében is fontos. Ezenkívül a konvaleszcens vérplazma gyulladáscsökkentő hatása a súlyos betegek túlaktivált immunrendszerét is szabályozhatja [27]. A plazmaadási kampányunk élénk visszhangra talált Magyarország jelenlegi és volt válogatott élsportlójánál, és már a világjárvány korai szakaszában is a SARS-CoV-2 fertőzésen diagnosztizáltan átesett sportolók örömmel jelentkeztek véradásra, illetve adatgyűjtésre. Annak ellenére, hogy a jelenleg aktív élsportolók nem adhattak vérplazmát a World Anti Doping Agency (WADA) tiltólista miatt (viszont betegség esetén kaphattak készítményt) szívesen segítettek az adatgyűjtésben. Ez lehetővé tette az adatok gyűjtését egy jól körülhatárolható részpopulációból, öt különböző olimpiai szakágból melyek az úszás, kajak, birkózás, vívás és kerékpározás. Megvizsgáltuk a 2020-as tokiói olimpián való részvételre teljes mértékben felkészült élsportolók SARS-CoV-2 fertőzés által kiváltott immun- és gyulladási reakcióit, hogy megértsük, miként reagál ez a különleges szubpopuláció a járványra. Ezek mellett nagyon fontos volt, hogy az élsportolók kiálltak a konvaleszcens plazma donációs kampány mellett, melyet a Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem (TE), az Országos Vérellátó szolgálat (OVSZ) és az Orthosera Medical Zrt. Közös konzorciuma tervezett és szervezett meg. A SARS-CoV-2 indukálta koronavírus fertőzés legfőbb megjelenési formája az akut virális pneumónia, melynek következtében légzési elégtelenség léphet fel, valamint hatására az esetek 15%-ban oxigén szükséglete lesz a fertőzöttek, 5%-ban mechanikus lélegeztetésre szorulnak a betegek és mindez magas halálozási rátát is eredményez, összességében körülbeül 2,3%-ot [28], [29].

Miután a SARS-CoV-2 egy új humán patogén, így kezdetben nem voltak sem oltások, sem pedig hatékony terápiás megoldások a vírusinfekcióra. Korábban azonban már számos próbálkozás történt az antivirális passzív immunterápiára, így a konvaleszcens vérplazma terápia egy gyorsan előállítható és reményteli terápiás készítménynek ígérkezett SARS-CoV-2 vírussal szemben [30], [31]. Azt követően, hogy nagymértékű korábbi klinikai tapasztalat állt rendelkezésre az allogén plazma transzfúzió kapcsán és igazoltan csak nagyon csekély mértékű mellékhatás volt tapasztalható, ezért a hatóságok – Food and Drug Administration (FDA), Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK), Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság (TUKEB) – nagyon gyorsan reagáltak és engedélyezték a klinikai vizsgálatokat szerte a világon mindenhol, mely a konvaleszcens

plazmaterápia felhasználására irányult [32], [33], [34]. A konvaleszcens plazma transzfúziót követően a vírus neutralizáló antitestek játsszák a legnagyobb szerepet a gyógyulásban, de ezen kívül még számos szolubulis faktor is szerepet játszhat a beteg felépülésében [35], [36], [37].

Az emberek egészségének megőrzése és megvédése óriási nyomást helyezett az orvosokra, kutatókra és a gyógyszeriparra, hogy mihamarabb megoldást találjanak erre a kérdésre. Annak érdekében, hogy a pandémia mértéke mihamarabb csökkenjen, a legfontosabb kérdéssé az oltások kifejlesztése vált, mivel az óriási mértékű fertőzés megállítására csak oltások nyújtanak megoldást.

Ahhoz, hogy a későbbiekben az oltások mechanizmusát megértsük, fontos pontosabban tudni a SARS-CoV-2 működési elvét. A legtöbb koronavírus csak egy nagy felületi fehérjét kódol, a tüskefehérjét, amely a receptorkötésért és a membránfúzióért felelős. A SARS-CoV-2 (és a SARS-CoV) esetében a tüskefehérjék a gazdasejtek angiotenzin-konvertáló enziméhez (ACE2) kötődnek, majd endocitózissal bejutnak a sejtbe. Ezt a lépést követi a vírus- és az endoszómális membránok fúziója, majd a vírusgenom kiszabadulása a citoplazmába. A tüskefehérjéhez, különösen annak receptor-kötő doménjéhez (RBD) kötődő antitestek megakadályozzák annak a gazdasejthez való kötődését, és semlegesítik a vírust. Ezen ismeretek, valamint a SARS-CoV és MERS-CoV preklinikai vizsgálataiból nyert információk alapján a tüskefehérjét azonosították antigén célpontként a SARS-CoV-2 elleni vakcina kifejlesztésének már nagyon korai szakaszában [38], [39], [40], [41], [42]. A SARS-CoV-2 vírusinfekció nagy kihívások elé állította a gyógyszeripart is. Annak ellenére, hogy a betegek kezelésére engedélyezték minden országban a vérplazmaterápiát, emellett szükség volt vakcinakészítményekre is a nagyon magas esetszámok miatt.

A legtöbb korábban alkalmazott vakcina inaktivált vírust tartalmazott, viszont az új vakcinák egy része már mRNS alapú volt, ami nem tette lehetővé a releváns összehasonlítást a korábbi vakcinákkal. Az élsportolók és egészségügyi dolgozók elsőként vehették fel az oltásokat Magyarországon és számos más európai országban is. Ezért is nagyon fontos megérteni, hogy az oltások miként hatottak az élsport világára [43]. A BNT162b1 vakcina (Pfizer) szignifikánsan csökkentette az infekciós rátát,

valamint s a tünetek klinikai súlyosságát, és ezzel számos esetben feleslegessé tette a kórházi ellátást, illetve elkerülhetővé vált a halálozás [44], [45]. A legtöbb tanulmány [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52] amely a SARS-CoV-2 vakcinák hatékonyságát vizsgálta, mindig egy vakcinát állított szembe a kontrollcsoporttal, hogy kimutatható legyen a potenciális védelem, melyet a vakcina képes nyújtani. Néhány esetben az összehasonlítást kiterjesztették két vagy három vakcinára is.

A probléma megoldása érdekében Doroftei és munkatársai 19 nyilvánosan elérhető tanulmányt használtak fel ilyen összehasonlításokkal, és utólag megpróbálták az eredményeket összevetni és a vakcinákat összehasonlítani [53]. Azonban a vizsgálatok között lévő technikai és módszertani különbségek hátráltathatják vagy megváltoztathatják az eredményeket. Ezért szükség volt egy olyan vizsgálatra mely azonos módszertannal és technikával hasonlítja össze a Magyarországon elérhető vakcinákat.

Európán belül Magyarország az egyetlen ország, ahol 8 féle COVID-19 oltóanyagot regisztráltak és engedélyeztek használatra, köztük az Európai Gyógyszerügynökség által engedélyezett ChAdOx1 (AZD1222, AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer) és mRNA-1273 vakcinákat (Moderna), valamint a kínai BBIBP-CorV (Sinopharm), és az Orosz Gam-COVID-Vac (Sputnik V) is elérhető volt Magyarországon, amelyeket széles körben használnak Ázsiában és Dél-Amerikában is.

A vakcinák a humorális (antitestek) és sejtes (citotoxikus T-sejtek) immunválasz együttes aktiválását váltják ki [54]. Míg az antitestek felismerik a vírusfehérjéket, például a nukleokapszidot és a tüskefehérjéket, az aktivált citotoxikus T-sejtek eltávolítják a fertőzött sejteket [55]. Kimutatták, hogy az immunizálás utáni immunológiai válasz idővel csökkenni kezd, sőt, egyes egyének nem is reagálnak az immunizálásra [56]. A SARS-CoV-2 elleni vakcinák immunizálási mechanizmusának megértéséhez hatékonyságot vizsgáló kutatásokra van szükség. A legtöbb országban azonban csupán két vagy három különböző vakcinát regisztráltak és engedélyeztek használatra, ami hiányos vizsgálatokhoz vagy a különböző körülmények között végzett különböző vizsgálatok retrospektív összehasonlításához vezetett [57]. Ezért egy tanulmány, amely összehasonlítja az öt, a világon leggyakrabban használt SARS-CoV-2 vakcinát, azonos körülmények között és populációban, segíthet megérteni és összehasonlítani ezen oltások

hatékonyságát. A fent felsorolt okokon kívül az ilyen vizsgálatok segíthetik megérteni, hogy egyes esetekben miként lehetett, hogy az immunizálást követően is pozitív tesztet produkáltak az élsportolók, illetve azt, hogy változó volt a SARS-CoV-2 infekció által okozott tünetek erőssége oltottakban, azonos vakcina beadását követően ugyanazon populációban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A világot 2020-ban megrengető SARS-CoV-2 világjárvány nemcsak az egészségügyi rendszereket állította kihívás elé, hanem az élet szinte minden területére hatást gyakorolt, köztük a sportra is.

Az élsportolók, akik a fizikai és mentális teljesítőképesség határán dolgoznak, különösen érdekes csoportot képviselnek a vírusfertőzés hatásainak vizsgálatában. Hogyan reagál egy olyan szervezet, amely edzettsége miatt extrém stressznek van kitéve, egy világszerte súlyos következményekkel járó fertőzésre? Vajon az élsportolók immunválasza eltér a hétköznapi emberekéétől? Hogyan hat ez a teljesítményükre, felépülésükre, mennyiben hatásosak esetükben a különböző immunterápiák?

A kutatás célja, hogy átfogó képet nyújtson a SARS-CoV-2 fertőzés élsportolókra gyakorolt hatásairól, különös tekintettel az immunológiai mechanizmusokra és a potenciális terápiai lehetőségekre. A dolgozat célkitűzései közé tartozik a SARS-CoV-2 ellen kialakuló immunválasz mélyebb megértése, a gyulladási folyamatok szerepének feltárása, valamint a különböző kezelési módszerek hatékonyságának elemzése.

A jelen tanulmány nemcsak az élsportolók egészségére koncentrál, hanem olyan kérdéseket is érint, amelyek túlmutatnak a sport világon. Az eredmények hozzájárulhatnak a SARS-CoV-2 okozta megbetegedések és azok kezelése terén szerzett ismeretek bővítéséhez, és alapot teremthetnek a jövőbeli kutatásokhoz.

Mindezek alapján jelenlegi kutatásainkban a következő célokat tűztük ki:

- Élsportolók SARS-CoV-2 specifikus Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin M (IgM) és Immunglobulin A (IgA) mediált immunválaszának vizsgálata és a vírus neutralizációs szint meghatározása SARS-CoV-2 fertőzés lezajlását követő hatnyolc hétben.
- Citokin vihart befolyásoló gyulladási citokinek vizsgálata élsportolóknál, vérplazma mintából.

- A konvaleszcens vérplazmaterápia gyulladáscsökkentő hatásának kimutatása és annak a kórházi kezelés időtartamára gyakorolt hatása, SARS-CoV-2 vel fertőzött hospitalizált betegekben.
- A Magyarországon elérhető oltások immunológiai hatásának vizsgálata, oltott és betegségen átesett személyeknél.

3. MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálati módszerek élsportolóknál

A magyar válogatott tagjai 5 különböző olimpiai sportágból önkéntesen jelentkeztek SARS-CoV-2 tesztelésre. Mindegyik sportoló ki volt téve 2020 márciusában nemzetközi sportversenyek által a vírus infekciónak:

- az úszóválogatott tagjai Thaiföldön, Dél-Afrikában, Törökországban és az Egyesült Államokban voltak nemzetközi edzőtáborokban, illetve versenyeken;
- a vívók a Budapesti Világbajnokságon szerepeltek;
- a birkózók az Európabajnokságon Olaszországban voltak;
- a kerékpározók olimpiai kvalifikációs versenyen vettek részt Törökországában;
- a kajak-kenu válogatott tagjai pedig nemzetközi edzőtáborban voltak Magyarországon.

A vírus Ribonucleic acid (RNS) jelenlétét orr/szájnyálkahártyából történt mintavételt követően Polymerase Chain Reaction (PCR) vizsgálattal állapítottuk meg. A részvétel önkéntes alapon, a pandémia első hullámában történt, amikor a 97 résztvevőből 11-en produkáltak pozitív PCR mintát. Ez a vizsgálat a pandémia első hullámában zajlott, amikor még nem volt rutinszerű a tesztelés, illetve nem is volt még bizonyos, hogy már Európába is eljutott a vírusfertőzés. Voltak egyes portolók, akik tipikus SARS-CoV-2 vírusinfekció által okozható tünettel rendelkeztek és korábban szoros kontaktusban voltak bizonyítottan pozitív egyénnel, de már nem voltak PCR pozitívak a tesztelés idejében. Mindazonáltal az összes élsportoló, akinek korábban tipikus tünetei voltak és/vagy pozitív tesztet produkáltak jelentkeztek (n=29) vérplazma adásra (teljes vérből készült vérminta, melyet centrifugálás és allikvótolás követett). A vizsgált alanyok között számos olimpiai-, világ -és Európabajnok sportoló volt.

PCR vizsgálat

A vírus RNS jelenlétét orr/szájnyálkahártyából történt mintavételt követően PCR vizsgálattal állapítottuk meg. A mintavételt mikrobiológus végezte és a minták mérése akkreditált laboratóriumban történt (Neumann Laboratórium). A PCR-analízis (polimeráz-láncreakció) a SARS-CoV-2 fertőzés kimutatásának molekuláris diagnosztikai arany standardja, amely a vírus genetikai anyagának (RNS) amplifikációján

alapul. A mintából (pl. orr-garatváladék) először RNS-izolálás történik, majd reverz transzkripcióval a vírus RNS-ét cDNS-sé alakítják. Ezt követően a PCR-reakció során a SARS-CoV-2-re jellemző génszakaszokat (pl. N, E, RdRp, S gének) specifikus primerek segítségével exponenciálisan felszaporítják, és a fluoreszcens jel detektálása alapján a jelenlétük valós időben kimutatható. A módszer rendkívül érzékeny és specifikus, így már alacsony vírusterhelés esetén is megbízhatóan detektálja a fertőzést [58].

Vírus neutralizációs szint mérése

A vírus neutralizációs titer mérése a Pécsi Tudományegyetem, Nemzeti Virologiai Laboratóriumában történt a legmagasabb biztonsági szintű laboratóriumban (Biosafety Laboratory Level 4). A VeroE6 sejteket (egy afrikai zöld majom vese sejt vonal) Dulbecco által módosított táptalajban DMEM (Lonza) növesztették, kiegészítve 2% magzati borjúszérummal, Fetal Bovine Serum (FBS) (EuroClone), valamint 1% penicillin-sztreptomicinnel (Lonza), és a mintákat egy 37 °C-on párasított inkubátorban tartották 5% CO₂ mellett. A SARS-CoV-2 vírus izolációját követően a minta vírustiterét TCID₅₀ assay-vel határozták meg. A vírusneutralizáció során 50 µL kétszeres sorozathígítású és hőkezelt (56 °C, 30 perc) szérumot inkubáltak 50 µL DMEM-mel, amely 100 Tissue Culture Infectious Dose (TCID₅₀) SARS-CoV-2-t tartalmazott. A pozitív kontrollok nem tartalmaztak szérumot, a negatív kontrollok pedig csak DMEM-et. A konfluens VeroE6 sejteket 100 µl kétszeres hígítású semlegesített vírussal fertőzték meg 30 percig. A fertőzés után 150 µL fenntartó táptalaj lett hozzáadva a sejtekhez, melyet 3 napig tartó inkubáció követett 37 °C-on, 5% CO₂- mellett.

IgG , IgM és IgA antitest szint mérés Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) módszerrel

A SARS2-CoV-2 nukleokapszid antigénnel (Microgen vagy Genetics) szembeni IgG és IgM jelenlétét, valamint a tüskefehérje antigénnel (Euroimmune) szembeni IgG és IgA szintjét szemikvantitatív ELISA módszerrel határoztuk meg a plazmamintákban a Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetemen.

Gyulladásos citokinek vizsgálta

27 gyulladáscsökkentő citokin szintjét vizsgáltuk: MIP-1béta, IL-6, IFN-gamma, IL-1ra, IL-5, GM-CSF, TNF-alfa, RANTES, IL-2, IL-1beta, Eo-taksin, BFGF, VEGF, PDGF-BB, IP-10, IL-13, IL-4, MCP-1, IL-8, MIP-1alfa, IL-10, G-CSF, IL-15, IL-7, IL-12, Az IL-17-et és az IL-9-et a plazmamintákban Bio-Plex™ Human Cytokine Assay #M500KCAF0Y (Biorad) segítségével.

3.2 Vérplazma terápia vizsgálati módszerei

A konvaleszcens vérplazma terápiára fókuszáló vizsgálat egy prospektív, beavatkozással járó klinikai kutatás volt, amit az NNK és a TUKEB engedélyezett, melynek az engedély száma IV/3457/-2-2020EKU és regisztrálva van a clinicaltrials.gov rendszerében (NCT04345679). Etikai megfontolások miatt nem indítottunk placebo csoportot és ezért nem volt kontroll csoport a vizsgálatban. A legfontosabb szempont az volt, hogy a vérplazmaterápiát a járvány kezdeti szakaszán elindítsuk, amikor még nem állt rendelkezésre specifikusnak mondható vírust semlegesítő gyógyszer (pl. Remdesivir, Favipiravir) és a betegeknek csak szupportív terápia (pl. gyulladáscsökkentés, légzés-, keringéstámogatás) állt rendelkezésre. Ezért úgy gondoltuk, hogy minden betegnek meg kell adni az összes elérhető terápiát, még úgy is, ha abban az időszakban nem álltak rendelkezésre evidenciák a vérplazma terápia hatékonyságával kapcsolatban. Az elsődleges klinikai végpontunk a betegek túlélése volt, a második végpont pedig a beteg konvaleszcens plazmaterápia beadását követő kórházi tartózkodás idejének csökkentése. A mortalitás és a hematológiai laboratóriumi paraméterek, mint a fehérvérsejtszám illetve a gyulladáscsökkentő markerek, mint a ferritin és a C-reaktív protein (CRP) illetve az interleukin 6 (IL-6) monitorozásra kerültek.

Donorok és recipiensek bevonási és kizárási kritériumai

- **Donor bevonási kritérium**

A vérplazmát egészséges önkéntes SARS-CoV-2 infekción átesett donoroktól vettük le, nemtől függetlenül, 18-65 év között. A bevonási kritériumok között volt a konfirmált laboratóriumi SARS-CoV-2 pozitivitás. Ennek igazolása történhetett PCR teszttel vagy az utólagosan elvégzett ELISA teszttel, ami a pozitív Immunglobulin G (IgG) antitest szint jelenlétét mutatja ki (>24U/ml) a SARS-CoV-2 nukleokapszid fehérje ellen (Microgén szemi-quantitatív ELISA

módszer). Továbbá a véradáshoz szükséges OVSZ által meghatározott összes kritériumot is teljesíteni kellett a donornak.

- **Donor kizárási kritérium**

Kizárási kritériumok közé tartozott a terhesség, illetve éppen zajló SARS-CoV-2 infekció továbbá a HLA pozitívítás női donorok esetében.

- **Recipiens bevonási kritériumok**

A bevonási kritériumok közé tartozott az igazolt SARS-CoV-2 infekció és a hospitalizáció.

- **Recipiens kizárási kritériumok**

A recipiensekre vonatkoztatva minimális kizárási kritériumok kerültek meghatározásra. Csak azon recipiensek nem kaphatták meg a konvaleszcens vérplazmaterápiát, akik korábban pozitív anamnézissel bírtak vér vagy plazma transzfúzió során.

HLA antitest szűrés

Annak érdekében, hogy a Transfusion-Related-Acute Lung Injury (TRALI) lehetőségét minimalizáljuk, minden női donor Humán Leukocita Antigén (HLA) szűrésen esett át, mely során a HLA ellenes antitesteket vizsgáltuk. Minden pozitív donor kizárási eljárásra került.

Vérplazma mennyisége és kezelése

A donoroktól 400 ml vérplazma került levételre, melyet 2 x 200 ml -es zsákba osztott el az OVSZ, majd lefagyasztásra kerültek a készítmények a levételtől számítva 360 percen belül. Ezt követően az összes készítmény besugárzáson, UVA-fénnyel történő kezeléssel esett át, melynek eredményeként a készítményekben esetlegesen fellelhető kórokozók RNS/DNS-lánca megszakításra került, irreverzibilis inaktiválásuk következett be, megakadályozván a kórokozók replikációját, betegségek kialakulását. Ezután következett a patogén redukciós eljárás, mely egyrészt csökkenti a fertőző ágensek terhelését a betegséget okozó baktériumok, paraziták és vírusok széles körében, másrészt képes visszاسzorítani a betegek transzfúziós reakcióit is azáltal, hogy a vérkomponensekben

található fehérvérsejtek maradékát is inaktiválja annak érdekében, hogy a vérplazma közvetlenül transzfundálható legyen.

Laboratóriumi hematológiai értékek vizsgálata

Laboratóriumi hematológiai értékek klinikai hematológiai automatákkal kerültek lemérésre. Ferritin és C-reaktív protein (CRP) szint mérés a vérplazma beadást megelőzően és az azt követő 7. napon történt. Fehérvérsejt számot a plazma beadást megelőző napon, majd a plazma beadást követő első és második napon mértünk.

Gyulladáskeltő IL-6 citokin szintjének vizsgálata

A gyulladáskeltő IL-6 citokin szintjét a plazma transzfúziót megelőzően az azt követő első és 7. napon mértük Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) eljárással.

Az alábbi táblázatban (1. táblázat) láthatóak a SARS-CoV-2 pozitív donorok alapjellemezői.

Jellemzők	Összes beteg (n=267)	COVID osztály (n=202)	Intenzív osztály (n=65)
Életkor (év, medián)	67	69	63
Nem (%)	Nő: 40%, Férfi: 60%	Nő: 45%, Férfi: 55%	Nő: 26%, Férfi: 74%
Kórházi tartózkodás ideje (nap, medián)	15	14	17
Eltelt idő a vérplazma terápiáig (nap, medián)	3	3	3
Hipertónia (%)	63.5%	49.5%	49%
Cukorbetegség (%)	25.5%	22.3%	12%
Aktív daganatos megbetegedés (%)	11.5%	10.4%	5.3%
Egyéb krónikus betegség (%)	21.2%	10.5%	6.1%
Nincs krónikus betegség (%)	9.1%	7.4%	6.1%
Ismeretlen (nincs dokumentáció krónikus betegségről) (%)	22.1%	19%	29%
Felépültek (%)	68.5%	77.7%	40%
Elhunytak (%)	31.5%	22.3%	60%
Fehérvérsejtszám (G/l, átlag, 1. nap)	9,8	8,7	13,4
Ferritin (ng/ml, átlag, 1. nap)	1296	1026	2121
CRP (mg/l, átlag, 1. nap)	111,5	103,7	136,6
IL-6 (pg/ml, átlag, 1. nap)	77,5	82,68	34,06

1. táblázat

1. táblázat: Deskriptív leírása a betegek jellemzőinek, összesítve és alcsoportokra bontva.

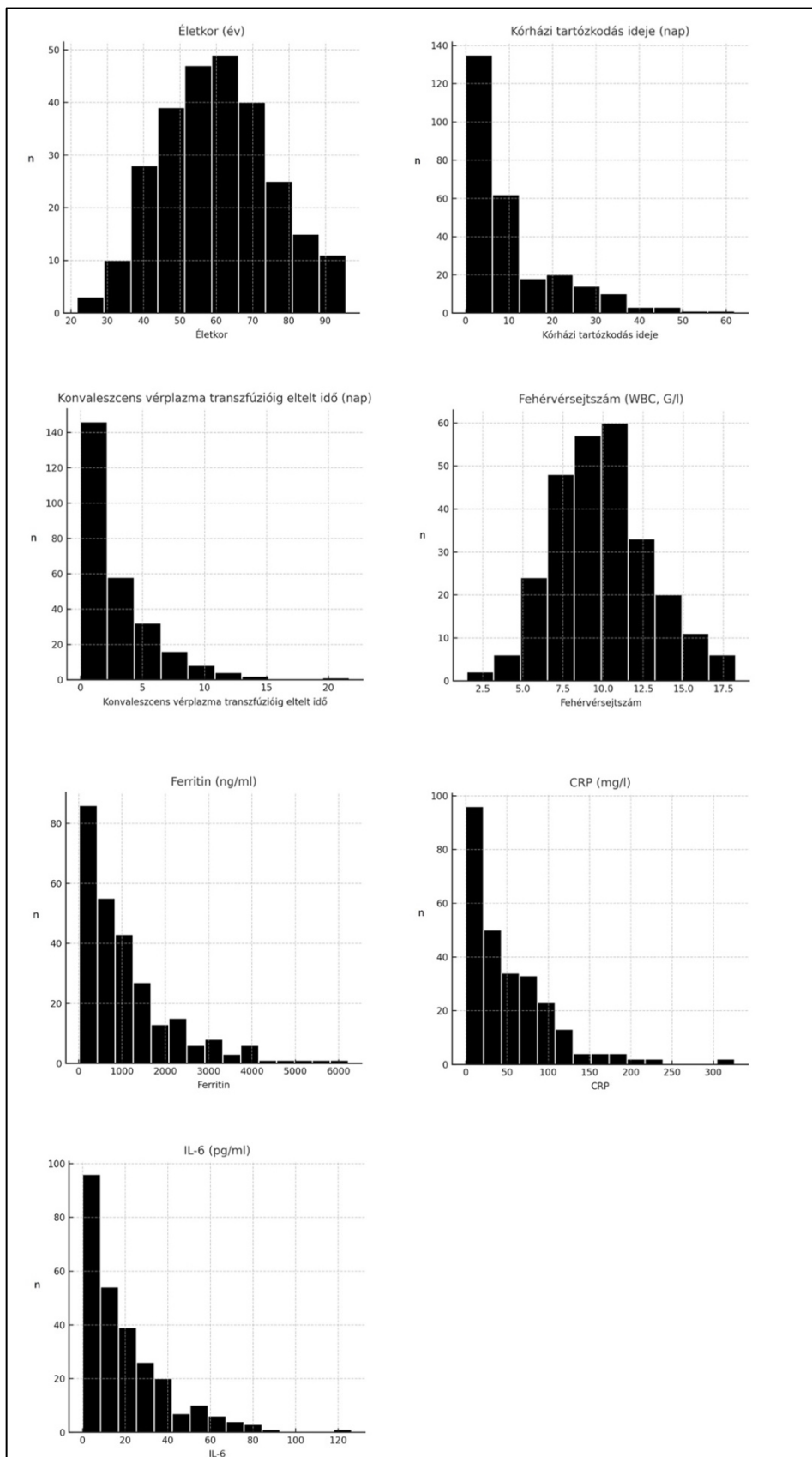
A következő, 2. táblázat a betegeknek a WHO által megállapított súlyossági besorolását mutatja a Covid-19 osztályon, illetve az intenzív osztályon.

WHO által megállapított súlyossági besorolás									
fokozat	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Covid osztály				27	174	1			
Intenzív osztály							22	43	

2. táblázat

2. táblázat: A WHO által megállapított súlyossági besorolás alapján a két alcsoportban lévő betegek súlyossági besorolása.

A hisztogramok segítségével vizuálisan is elemezhető a 267 páciensből álló minta főbb jellemzői, amelyek fontos információkat szolgáltatnak a klinikai állapotok alakulásáról. **(1. Ábra).**



1. ábra

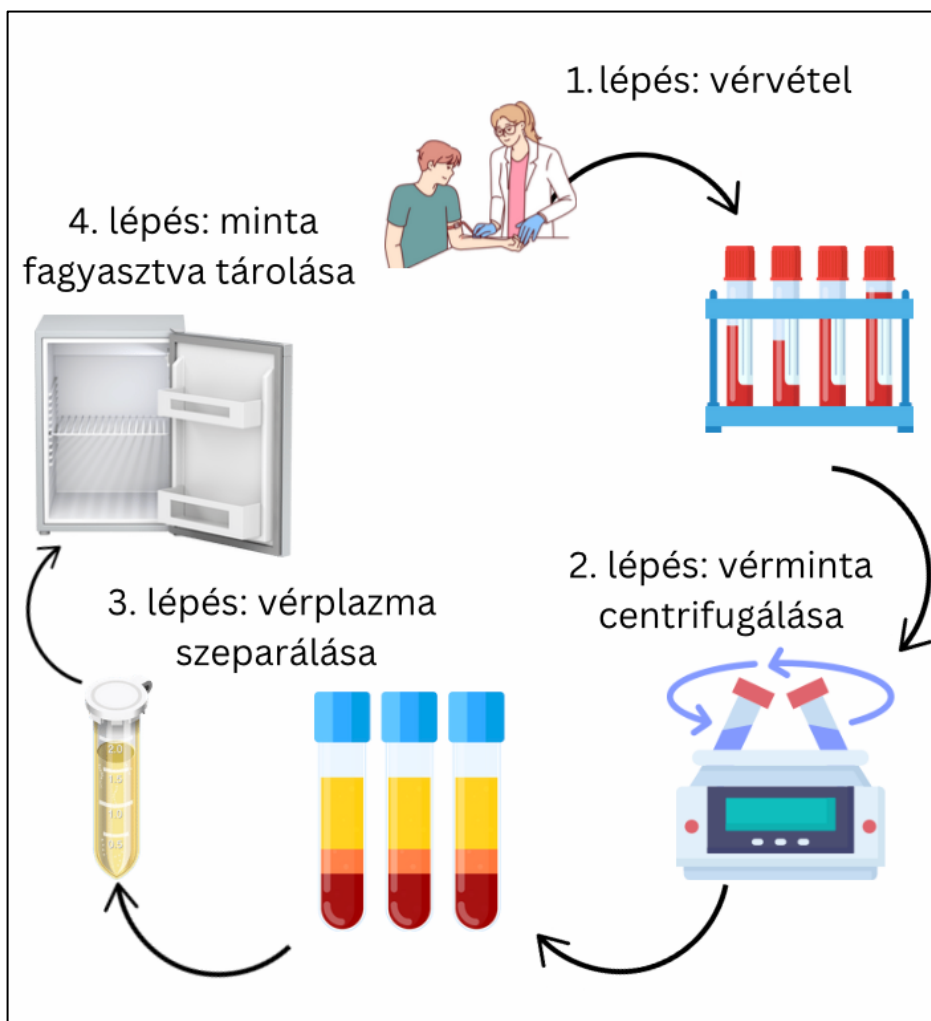
1. ábra: A hisztogramokon láthatóak az életkori megoszlások, a hospitalizációs idők, a konvelszcens plazma beadása előtti és a beadását követő első napi fehérvérsejtszám, ferritin, CRP és IL-6 szintek. 267 páciens mintája kerül bemutatásra.

3.3 Vakcinák hatásainak vizsgálata oltott személyekben

A vakcinák összehasonlításához 95 résztvevőt vontunk be a vizsgálatba, melyet megelőzött egy írásos beleegyező nyilatkozat kitöltése. A résztvevők egészséges felnőttek voltak, férfiak és nők egyaránt, 18-65 év közöttiek, akiknek nem voltak korábbi krónikus betegségei, kivéve a magas vérnyomást. A vizsgálatba bevont személyek közül 84 alany immunizált volt, hiszen mindkét oltást megkapták a vérvételt megelőző kettő és nyolc hétben. A vizsgálatba 11 olyan alanyt tudtunk bevonni, akik átestek SARS-CoV-2 vírusinfekción és azt enyhe vagy közepes mértékű tünetekkel vészelték át, mely kórházi kezelést nem igényelt és oltással nem rendelkeztek. A vérvétel időpontjában 2-8 héttel voltak a teljes gyógyulás után melyet negatív PCR-teszt bizonyított. Az etikai jóváhagyást a Helyi Etikai Bizottság (TUKEB) és az Országos Népegészségügyi Központ (NNK) (1943-6/2020/EÜIG) adta ki (38175-7/2021EÜIG).

Vénpunkció és vérminták kezelése, tárolása

A vénpunkcióból származó teljes vért 1710 xg-vel centrifugáltuk szobahőmérsékleten 10 percig. A plazmát elválasztottuk a vörösvértestektől és -20 C°-on tároltuk további elemzések céljából (**2. ábra**).



2. ábra

2. ábra: Vérmintavételt követően a minta centrifugálása után a vörösvértestektől szétvárt vérplazmát leválasztottuk és -20 C° -on tároltuk.

Antitest és neutralizáció szint meghatározás ELISA módszerrel

A minták anonimizálását követően a SARS-CoV-2 elleni antitest mennyiségi meghatározása történt. A donoroktól származó plazma mintából, az antitestek mennyiségi meghatározásához ELISA kitet használtunk, a gyártó utasításait követve. Az SARS-CoV-2 nukleokapszid ellenes IgG antitesteket a recomWell SARS-CoV-2 IgG kittel (katalógusszám: 7304, Mikrogen Diagnostik, Neuried, Németország) mértük; a SARS-CoV-2 tüskefehérje elleni IgG antitesteket pedig az Anti-SARS-CoV QuantiVac Elisa IgG készlettel (kat. sz. EI 2606-9601-10G, Euroimmun, Lübeck, Németország) határoztuk meg; és a neutralizációs antitesteket a cPass™ SARS-COV-2 Neutralization

Antibody Kit (katalógusszám: L00847-5 GenSript, Leiden, Hollandia) segítségével mértük. A mintákat ELISA mikrolemes-leolvasóval (LT-4000, LabTech International Ltd., East Sussex, UK) mértük, és az átlagos optikai sűrűséget használtuk a mérést követő elemzéshez.

T-sejtek mennyiségi meghatározása

A plazma izolálásához a donorok vérmintáját a gyártó utasításai szerint gyűjtöttük; QuantiFeron SARS COV-2 kezdőcsomaggal (kat. sz. 626715, Qiagen, Germantown, MD, USA) és QuantiFERON-nal mértük (kat. sz. 626015, Qiagen, Germantown, MD, USA). Egy ml vért közvetlenül a QFN SARS-CoV-2 vérvételi csövekbe (BCT) vettünk, melyet címkézés, és rázást követően azonnal 37 °C-os vízfürdőbe tettük, és egy éjszakán át inkubáltuk. Inkubálás után a mintákat 15 percig 2000 xg-vel centrifugáltuk, majd a plazmát óvatosan összegyűjtöttük. A plazmamintákat 4 °C-on tároltuk mindaddig, amíg a gamma-interferon (IFN γ) mennyiségét QuantiFERON ELISA Kittel (kat. szám: 626410, Qiagen, Germantown, MD, USA) meg nem határoztuk. Az eredményeket a QuantiFER-ON R&D Analysis RUO Software (Qiagen, Germantown, MD, USA) segítségével elemeztük.

3.4 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzések során a kiinduló adatsor normalitását a D'Agostino-Pearson-féle normalitás teszttel vizsgáltuk, amely lehetővé teszi, hogy az adataink eloszlását több szempontból (ferdeség és csúcosság) is értékeljük. Ennek eredményeként eldönthettük, hogy paraméteres vagy nem paraméteres tesztek alkalmazunk. Mivel adatsoraink megfeleltek a normál eloszlás követelményeinek ($p > 0,05$), egyutas varianciaanalízist, analysis of variance-t (ANOVA tesztet) használtunk a csoportok közötti különbségek feltárására. Az ANOVA-t a csoportok közötti átlagok szignifikáns eltéréseinek detektálására használtuk, a csoportközi különbségeket pedig Tukey-féle post hoc teszttel elemeztük. Ez a teszt a csoportok páronkénti összehasonlítását végezte el, megakadályozva a hamis pozitív eredmények előfordulását a többszöri tesztelés során.

- A statisztikai szignifikanciát minden esetben $p < 0,05$ szinten határoztuk meg, azaz ezt a küszöbértéket alkalmaztuk a nullhipotézisek elutasítására. Az összes adatot átlag \pm standard hiba (SEM) formájában ábrázoltuk.

- Korrelációanalízist is végeztünk a változók közötti összefüggések feltárására. Ehhez Pearson-féle korrelációs tesztet használtunk, amely lineáris összefüggést feltételez az adatpontok között. A kapott korrelációs együtthatót (r) $0,75 < r, p < 0,05$ esetén nagyon szorosnak értékeltük, míg gyengébb korrelációkat nem tekintettünk szoros összefüggésnek. A Pearson-teszt segítségével vizsgálhattuk az egyes változók közötti összefüggések irányát és erősségét.
- Az összes statisztikai számítást és grafikus ábrázolást a GraphPad Prism 7 szoftver segítségével végeztük. A Prism 7 szoftver robusztus eszköztárat biztosított a különböző statisztikai módszerek könnyű alkalmazásához és az eredmények vizualizálásához.

4. EREDMÉNYEK

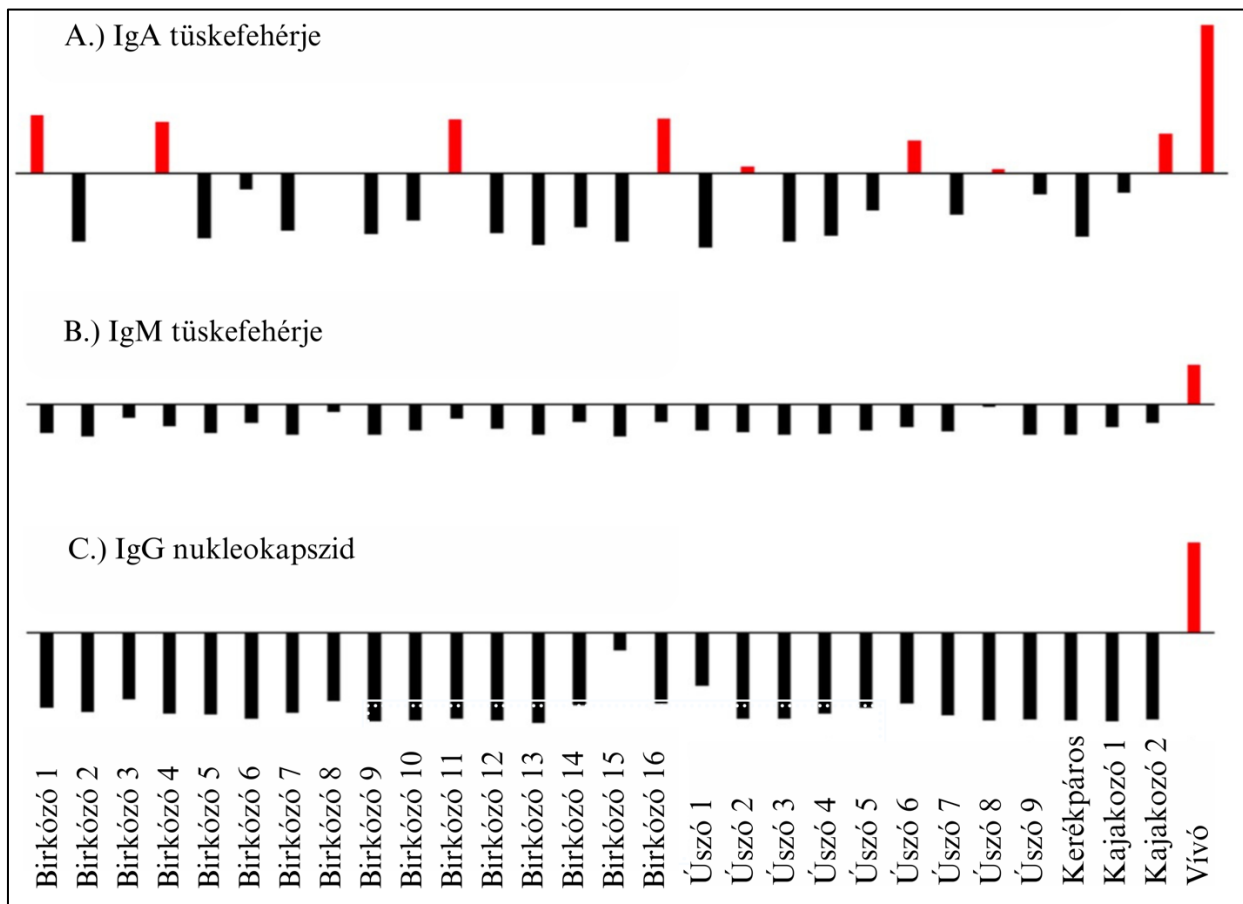
4.1 Élsportolók vírus neutralizációs szintje a plazma mintákban SARS-CoV2 fertőzést követően

Megmértük a plazmaminták vírussemlegesítő titerét (vírusneutralizációs szintjét) közvetlen vírus neutralizációs vizsgálattal, melynél azt lehet elemezni, hogy SARS-CoV-2 vírust a rendelkezésre álló minta, milyen mértékben tudja közvetlenül semlegesíteni. Meglepő módon egyik sportoló sem rendelkezett erős vagy akár közepes mértékű SARS-CoV-2 semlegesítő titerrel, mivel minden mért eredmény 1:10 alatt volt, ami a SARS-CoV-2-vel fertőzött szövetekhez hozzáadott neutralizáló plazma legmagasabb hígítási szintjét mutatja.

4.2 IgG, IgM és IgA antitest szintek vizsgálatának eredménye

Keresztreferenciaként ELISA vizsgálati módszerrel mértük a SARS-CoV-2 specifikus IgG antitest szintet ugyanazon donorcsoportban, és azt találtuk, hogy csak egy sportolónak volt pozitív IgG antitest szintje, ami alátámasztja a neutralizációs adatokat. A tüskefehérjék és a nukleokapszid fehérjék elleni antitestek szintjei korreláltak egymással. Egyik sportoló sem volt pozitív IgM-el szembeni antitestre.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a légúti immunrendszer válaszát a vírussal szemben, lemértük a plazma mintának az anti-SARS-CoV-2 IgA szintjét. Érdekes módon a vizsgált minták 31%-a bizonyult pozitívnak IgA-ra, ami azt jelzi, hogy a nyálkahártya immunrendszere még 4-6 héttel a fertőzés után is aktív volt. (**3. ábra**).



3. Ábra

3. **ábra:** Az ábra a különböző sportolók (birkózók, úszók, kerékpáros, kajakosok és vívó) vérmintáiban mért antitestek (IgA, IgM és IgG) szintjét mutatja a SARS-CoV-2 vírus tüskefehérjéje és nukleokapszid fehérjéje ellen. A fekete oszlopok az egyéni minták alapszintjét, míg a piros oszlopok az emelkedett szinteket jelölik, melyek pozitívak voltak.

4.3 Gyulladásos citokinek vizsgálatának az eredménye

Az IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-17, Basic fibroblast growth factor (BFGF) és Macrophage Inflammatory Protein-1 alfa (MIP1- α) citokinek minden mintában a kimutatható szint alatt voltak, ami azt jelzi, hogy ebben a populációban még a legkisebb citokinvihar sem volt jelen. Érdekes módon más gyulladásos markerek pozitívak voltak, és egyértelmű mintázat volt megfigyelhető a keresztkorrelációkban, amint az alábbi ábrán látható. A citokineknek két csoportja volt kimutatható tartományban, amelyek erősen korreláltak

egymással, míg az IL1-RA, IL-8, IL-12, IL-13 és Platelet-derived growth factors (PDGF-BB) nem mutatott korrelációt sem a csoportokkal, sem pedig egymással, bár ez néhány sportolónál megemelkedett (4. ábra).

TNF csoport											IFN csoport								
	TNF-alpha	MIP-1beta	Eotaxin	RANTES	IP-10	IL-7	IL-9	MCP-1	IL-1beta	IL-1ra	IL-12	IL-13	PDGF-BB	IL-8	IL-10	G-CSF	IL-15	VEGF	IFN-gamma
TNF-alpha	1.00	0.93	0.89	0.79	0.94	0.92	0.93	0.70	0.78	0.56	0.80	0.70	0.86	0.37	-0.04	-0.03	-0.37	-0.56	-0.56
MIP-1beta	0.93	1.00	0.90	0.81	0.91	0.77	0.93	0.79	0.35	0.27	0.25	0.39	0.64	0.19	0.13	-0.18	-0.58	-0.75	-0.74
Eotaxin	0.89	0.91	1.00	0.66	0.84	0.95	0.86	0.90	0.80	0.49	0.63	0.78	0.67	0.32	-0.04	-0.20	-0.52	-0.71	-0.70
RANTES	0.79	0.84	0.65	1.00	0.78	0.67	0.79	0.51	0.59	0.67	0.51	0.45	0.54	0.28	-0.08	-0.14	-0.36	-0.53	-0.52
IP-10	0.90	0.88	0.71	0.65	1.00	0.84	0.83	0.80	0.58	0.47	0.37	0.68	0.21	0.26	0.37	-0.09	-0.32	-0.46	-0.31
IL-7	0.92	0.89	0.86	0.65	0.86	1.00	0.92	0.89	0.76	0.51	0.60	0.70	0.10	0.19	0.79	0.57	0.19	0.03	0.28
IL-9	0.93	0.94	0.76	0.75	0.85	0.95	1.00	0.84	0.62	0.54	0.61	0.52	0.13	0.20	0.80	0.64	0.34	0.16	0.40
MCP-1	0.85	0.85	0.95	0.60	0.80	0.88	0.71	1.00	0.64	0.33	0.21	0.81	0.11	0.16	0.23	-0.22	-0.44	-0.58	-0.45
IL-1beta	0.77	0.69	0.78	0.58	0.76	0.77	0.66	0.67	1.00	0.73	0.65	0.84	0.61	0.49	-0.28	-0.09	-0.39	-0.53	-0.51
IL-1ra	0.56	0.51	0.48	0.67	0.55	0.43	0.46	0.40	0.73	1.00	0.52	0.60	0.41	0.59	-0.50	-0.12	-0.21	-0.31	-0.33
IL-12	0.61	0.53	0.43	0.59	0.51	0.61	0.60	0.42	0.70	0.79	1.00	0.52	0.60	0.71	0.61	0.61	0.48	0.45	0.53
IL-13	0.73	0.60	0.73	0.63	0.77	0.64	0.42	0.80	0.78	0.54	0.35	1.00	0.44	0.42	-0.06	-0.33	-0.46	-0.54	-0.49
PDGF-BB	0.20	0.08	0.14	0.16	0.16	-0.01	-0.03	0.09	0.41	0.59	0.60	0.43	1.00	0.97	-0.31	-0.16	-0.06	-0.03	-0.12
IL-8	0.32	0.22	0.22	0.60	0.28	0.09	0.12	0.16	0.47	0.86	0.80	0.41	0.97	1.00	-0.05	-0.02	0.01	0.01	-0.02
IL-10	0.41	0.41	0.30	0.21	0.38	0.65	0.69	0.30	0.17	0.21	0.42	-0.02	-0.13	-0.04	1.00	0.74	0.54	0.50	0.66
G-CSF	0.14	0.11	0.02	0.03	0.09	0.40	0.44	0.02	0.08	0.24	0.47	-0.14	-0.01	0.06	0.78	1.00	0.88	0.75	0.87
IL-15	-0.05	-0.10	-0.16	-0.10	-0.11	0.18	0.23	-0.17	0.01	0.25	0.43	-0.22	0.08	0.11	0.61	0.89	1.00	0.91	0.96
VEGF	-0.71	-0.76	-0.71	-0.49	-0.66	-0.59	-0.53	-0.72	-0.47	-0.21	0.14	-0.56	-0.02	-0.03	0.30	0.72	0.90	1.00	0.95
IFN-gamma	-0.58	-0.73	-0.73	-0.50	-0.65	-0.63	-0.58	-0.83	-0.33	-0.24	-0.20	-0.39	-0.15	-0.19	-0.17	0.55	0.92	0.95	1.00

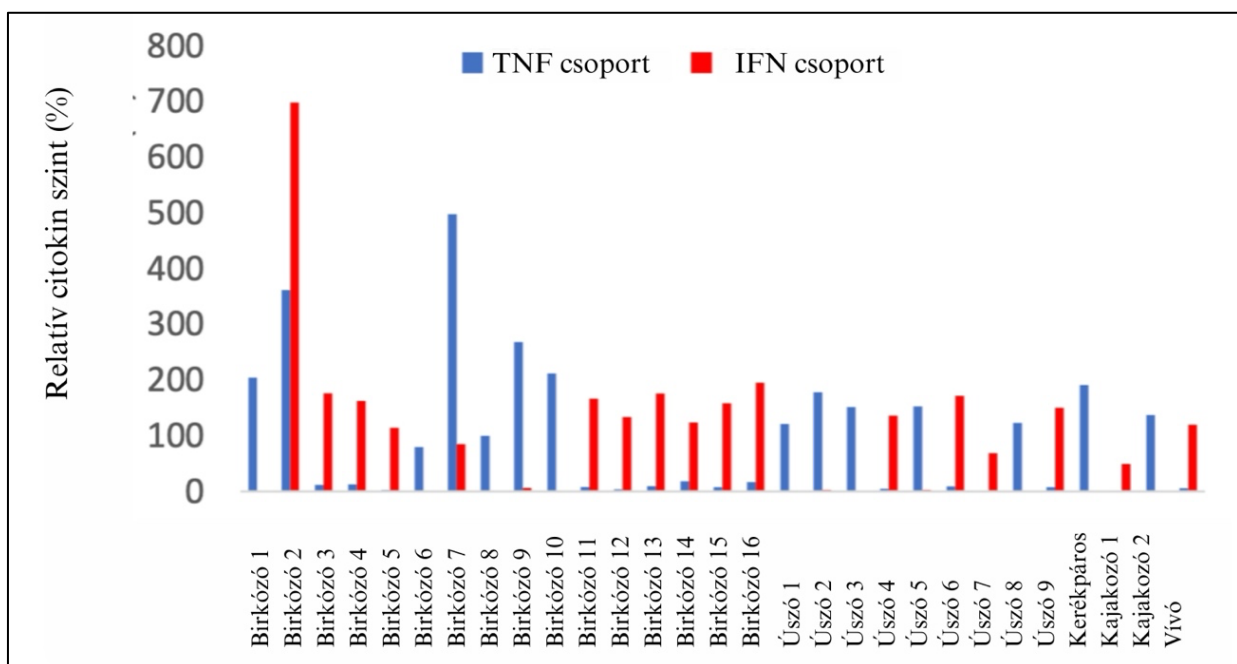
4. ábra

4. **ábra:** Az ábra a Tumor nekrosis faktor (TNF)- és interferonok (IFN)-csoportokhoz tartozó citokinek és kemokinek közötti korrelációkat mutatja. A korrelációs együtthatók színskálával jelennek meg: a piros színek pozitív, míg a kék színek negatív korrelációt jeleznek. TNF csoport: A bal oldalon látható citokinek (pl. TNF-alfa, MIP-1beta, Eotaxin) egymás közötti korrelációját ábrázolja. Erős pozitív korreláció figyelhető meg több citokin között (pl. MIP-1beta és IL-9). IFN csoport: A jobb oldalon található citokinek (pl. IL-10, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), IFN-gamma) korrelációi láthatók. Az IFN-gamma negatívan korrelál a legtöbb TNF-csoport taggal, míg pozitív korrelációt mutat a VEGF-fel.

A fennmaradó citokinek egyértelműen két csoportba tartoztak, vagy a TNF- α -szinttel vagy pedig az IFN-gamma-szintekkel korreláltak. A TNF- α -val korreláló citokinek a MIP1-béta, Eotaxin, RANTES, IP-10, IL-7 és 9, Monocyte chemoattractant protein-1

(MCP-1) és IL1-béta. A másik pedig az IFN-gamma-ból, VEGF-ből, IL-10-ből, IL-15-ből és G-CSM-ből álló csoport (4. ábra).

Ez a két fő csoport fordítottan korrelál egymással. Más szóval, ha a TNF-hez tartozó citokinek csoportja emelkedett, akkor az IFN-hez tartozó citokinek szintje csökken. Valójában két sportoló kivételével, akiknél mind az IFN-hez és TNF-hez tartozó csoportban lévő citokinek egyaránt megemelkedtek (2. és 7. birkózó), erős fordított korreláció volt megfigyelhető (5. ábra).



5. ábra

5. ábra: TNF- és IFN-csoportok relatív citokinszintje az egyes sportolóknál. Az ábra a sportolók (birkózók, úszók, kerékpáros, kajakozók és vívó) relatív citokinszintjét mutatja a korábban meghatározott két különböző csoportban: a TNF csoportba tartozó citokinek kék színnel, az IFN csoportba tartozók piros színnel kerültek bemutatásra. Az Y tengely a relatív citokinszintet százalékos formában ábrázolja, míg az X tengelyen az egyes sportolók szerepelnek.

Az eredmények alapján látható, hogy bizonyos sportolóknál jelentős eltérések figyelhetők meg a két citokin relatív szintje között. Például a birkózók közül néhány esetben (pl.

Birkózó 6) a TNF-csoport relatív citokinszintje kiugróan magas, míg más sportolóknál (pl. Úszó 5) az IFN-csoport szintje mutat nagyobb értéket.

Bár ezek nem diagnosztikai, hanem kutatási szintű tesztek, amelyekben nincsenek elfogadott standard értékek, észrevehető, hogy vagy a TNF, vagy az INF csoport emelkedett minden sportolónál, azaz a vizsgált mintában egyetlen alany sem rendelkezik alacsony citokin értékekkel.

4.4. Összefüggés a gyulladásos citokinek és az antitest szintek között

Ha összehasonlítjuk a sportolók immunstátuszát és gyulladásos állapotát, nem látható összefüggés: az emelkedett IgA- vagy IgG-szinttel rendelkezőknél vagy magas a TNF- vagy IFN-hez kapcsolódó citokinek szintje, de egyértelmű különbség vagy összefüggés nincs (1. ábra). Például a kiugró és erős immunglobulinszinttel rendelkező vívónak hasonló szinten volt megemelkedett az IFN-hez kapcsolódó citokin válasza, mint a többi sportolóé, akiknél a mérések során nem volt emelkedett immunglobulin-koncentráció.

4.5. Vérplazma terápiában résztvevő betegek leírása

267 beteg főbb jellemzőit és laboratóriumi leleteinek eredményét az 1. táblázat tartalmazza. Az adatok megoszlása széles spektrumot mutatott, melyet a 3. ábrán látható hisztogramok mutatnak be. A betegek medián életkora 67 év volt, a kórházi kezelési idő átlagosan 15 nap. A betegek több mint 90%-ának súlyos társbetegségei voltak, és a gyulladásos paramétereik is jelentősen emelkedettek voltak a konvaleszcens vérplazma transzfúziót megelőzően (1. táblázat). A betegek 76 százaléka került COVID osztályra 24 százaléka pedig az intenzív osztályra.

A COVID osztályon fekvő és az intenzív osztályon kezelt betegek összehasonlítását követően statisztikai összefüggést találtunk az életkor, a nem, a kórházi kezelési idő, a mortalitás, a WBC, a ferritin és a CRP szint között. Az intenzív osztályra felvett betegek átlagos életkora alacsonyabb volt (63 év), mint a COVID osztályos betegeké (69 év), és az intenzív osztályon fekvő betegek 74%-a férfi volt. A várakozásoknak megfelelően a WBC, ferritin és CRP szintek a felvétel napján szignifikánsan magasabbak voltak az intenzív osztályos betegek csoportjában. Az intenzív osztályos betegek kórházi kezelési

ideje is hosszabb volt, de a konvaleszcens vérplazmatranszfúzió kezelésig eltelt napok átlagos száma mindkét csoportban azonos volt. Nem figyeltünk meg szignifikáns összefüggést a kórházi felvétel és a vérplazmaterápia ideje, a krónikus betegségek és az IL-6 szintek között.

Miután döntést kellett hozni a kezelőorvosoknak arról, hogy az adott beteget az intenzív osztályon kezelik-e, azt nem pusztán a SARS-CoV-2 fertőzés súlyosságától tették függővé, hanem pl. társbetegségek számától, súlyosságától (pl. Diabetes, chronicus szívelégtelenség, COPD stb.) illetve az osztályon lévő helyek számától. Mindebből következik, hogy nem volt különbség a kezelési trendekben a plazmaterápia tekintetében. Ezért az ábrákon a két alcsoport (COVID osztályos és Intenzív osztályos betegek) egyetlen betegcsoportként kerül bemutatásra.

Nem volt szignifikáns különbség a WHO szerinti SARS-CoV-2 súlyossági besorolásban (azaz a betegek státuszában) a két csoport között, vagyis azok között, akik 3 vagy annál kevesebb napon belül kaptak plazmát, illetve azoknál, akik később kaptak vérplazmát (3. táblázat).

konvaleszcens plazma transfúzió ideje alapján	< 3 nap CCP transfúzió előtt	> 3 nap CCP transfúzió előtt	P (<0,005) érték
WHO súlyossági skála	4,529 ± 1,247	4,534 ± 1,252	ns (P = 0,452)
Az adatok átlag ± szórásaként vannak megadva			

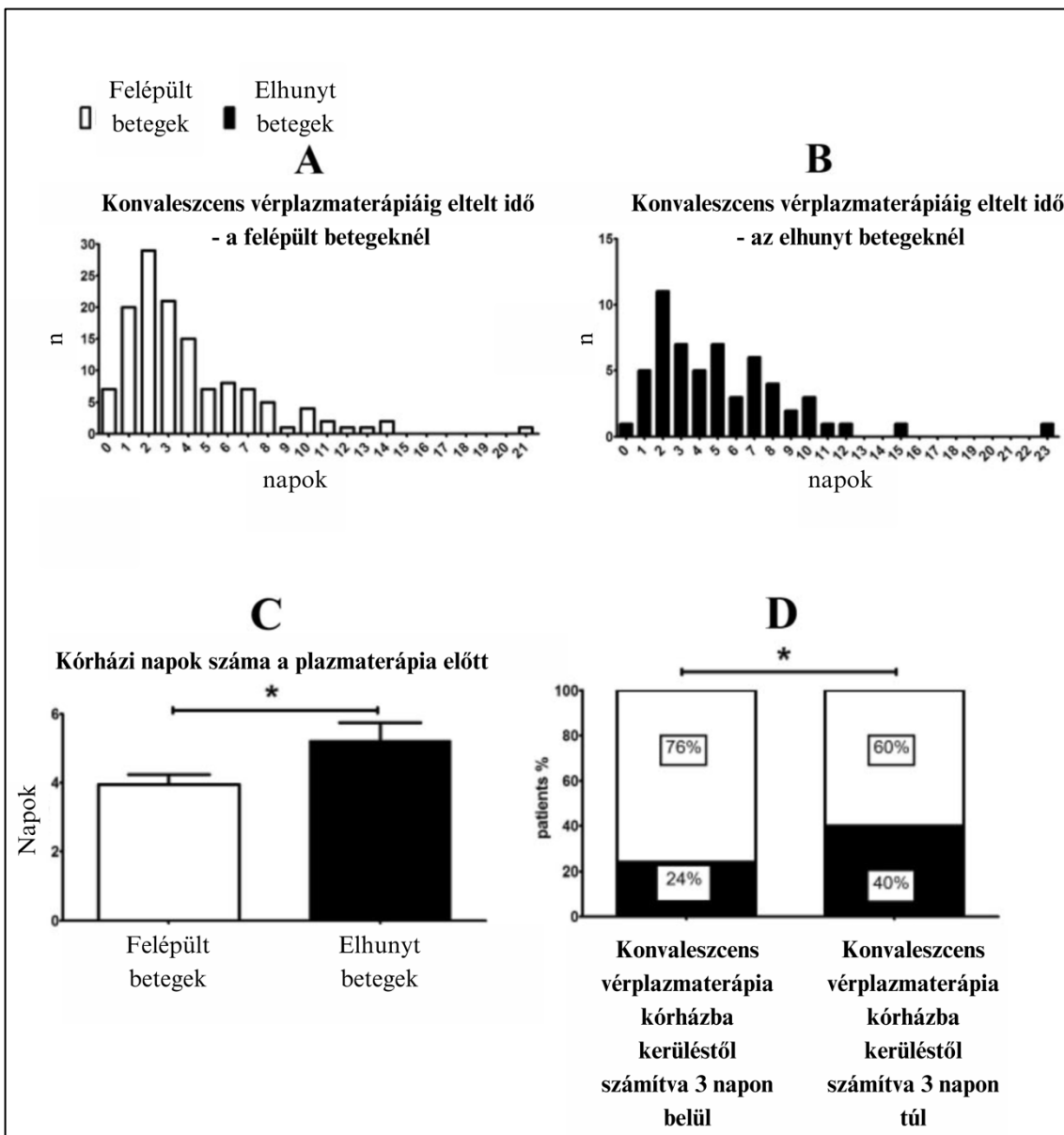
3. táblázat

3. táblázat: A WHO súlyossági skála (WHO ordinal severity scale) értékeit mutatja be a vizsgálati résztvevők esetében, két különböző csoportban: azoknál, akiknél a konvaleszcens plazma transfúziója kevesebb mint 3 napon belül történt (< 3 nap Convalescent Plasma (CCP) transfúzió előtt), illetve azoknál, akiknél a transfúzió ennél később (> 3 nap CCP transfúzió előtt) történt. Az adatok átlag ± szórás formátumban vannak feltüntetve.

Az eredmények alapján a két csoport között minimális eltérés tapasztalható a súlyossági skála értékében ($4,529 \pm 1,247$ vs. $4,534 \pm 1,252$), és statisztikailag nem szignifikáns különbséget mutattak ($P = 0,452$).

4.6. Konvaleszcens vérplazma terápia

A konvaleszcens vérplazma terápia egy biztonságos kezelési lehetőség volt, hiszen a teljes vizsgálat során nem volt egyetlen egy transzfúzióval kapcsolatos nemkívánatos esemény sem. A CRP-szintek már 1 nappal a konvaleszcens vérplazma transzfúzió után szignifikánsan csökkentek (transzfúzió előtt $111,5 \pm 73,45$; transzfúzió után: $86,2 \pm 65,5$; $P = 0,0008$). Annak érdekében, hogy meghatározzuk, hogy mely lehet a legoptimálisabb időpont a konvaleszcens vérplazma beadására, ahhoz összehasonlítottuk a konvaleszcens vérplazma terápiát megelőző kórházi kezelési időtartamot az elhunyt és a felépült betegek között (**6. ábra**).



6. ábra

6. ábra: A és B: A hisztogramok a kórházi felvételtől számított eltelt napokat mutatja meg míg a betegek megkapták a vérplazma terápiát, külön bemutatva a felgyógyult (A) és az elhunyt (B) betegeket. C: Az átlag \pm SEM értékek kerülnek bemutatásra a terápia előtti kórházban eltöltött időtartamra vonatkoztatva a felépült és elhunyt betegek körében; a csillag azt jelzi, hogy $P < 0,05$ a Mann-Whitney-teszt alapján. D: Azok a betegek, akik a kórházi felvételt követő első 3 napon kaptak plazmaterápiát, jelentősen jobb túlélési arányt mutattak, mint azok,

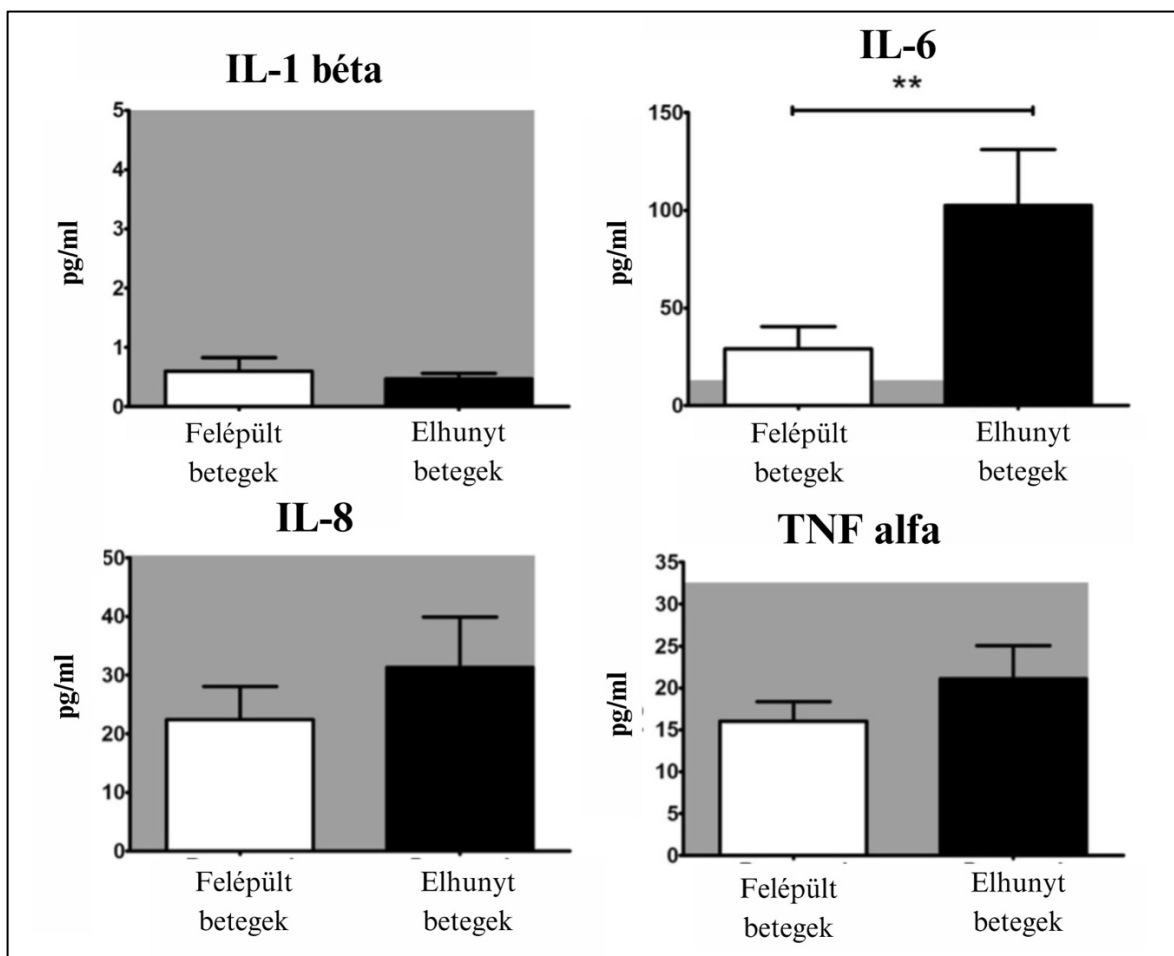
akik későbbi időpontokban részesültek CCP terápiában; a csillag azt jelzi, hogy $P < 0,05$ a Fisher-féle teszt alapján.

A gyakoriság eloszlás elemzés azt mutatta, hogy azok a betegek, akik felépültek, azok időben szignifikánsan ($p=0,0133$) korábban jutottak hozzá a kezeléshez (konvaleszcens vérplazma terápia) mint azok, akik elhunytak.

Ezen megfigyelés alapján a betegeket két csoportba osztottuk. Az egyik csoportba tartoztak azok, akik a kórházi kezelés megkezdésétől számítva 3 napon belül kaptak vérplazma terápiát, és a másik csoportba pedig azok a betegek kerültek, akik a 4. napon vagy később kapták meg a konvaleszcens vérplazmaterápiát. A két csoport túlélési arányát pedig összehasonlítottuk. A halálozási arány szignifikánsan alacsonyabb volt ($p = 0,0226$) azoknál a betegeknél, akik a kórházi felvétel követő 3 napon belül kapták meg a kezelést (24%), mint azoknál a betegeknél, akik ennél később jutottak hozzá a vérplazmaterápiához (40%) (6. ábra).

4.7. A konvaleszcens vérplazmaterápia hatásai a gyulladási paraméterekre

Ahhoz, hogy meg tudjuk határozni, melyek a gyógyulás tekintetében megbízható prognosztikai faktorok a SARS-CoV-2 vírusfertőzésben szenvedő betegeknél, elemeztük 21 beteg rendelkezésünkre álló fagyasztott szérummintáiból az IL-6-ot, az IL-1 béta-t, az IL-8-at és a TNF-alfát (7. ábra).



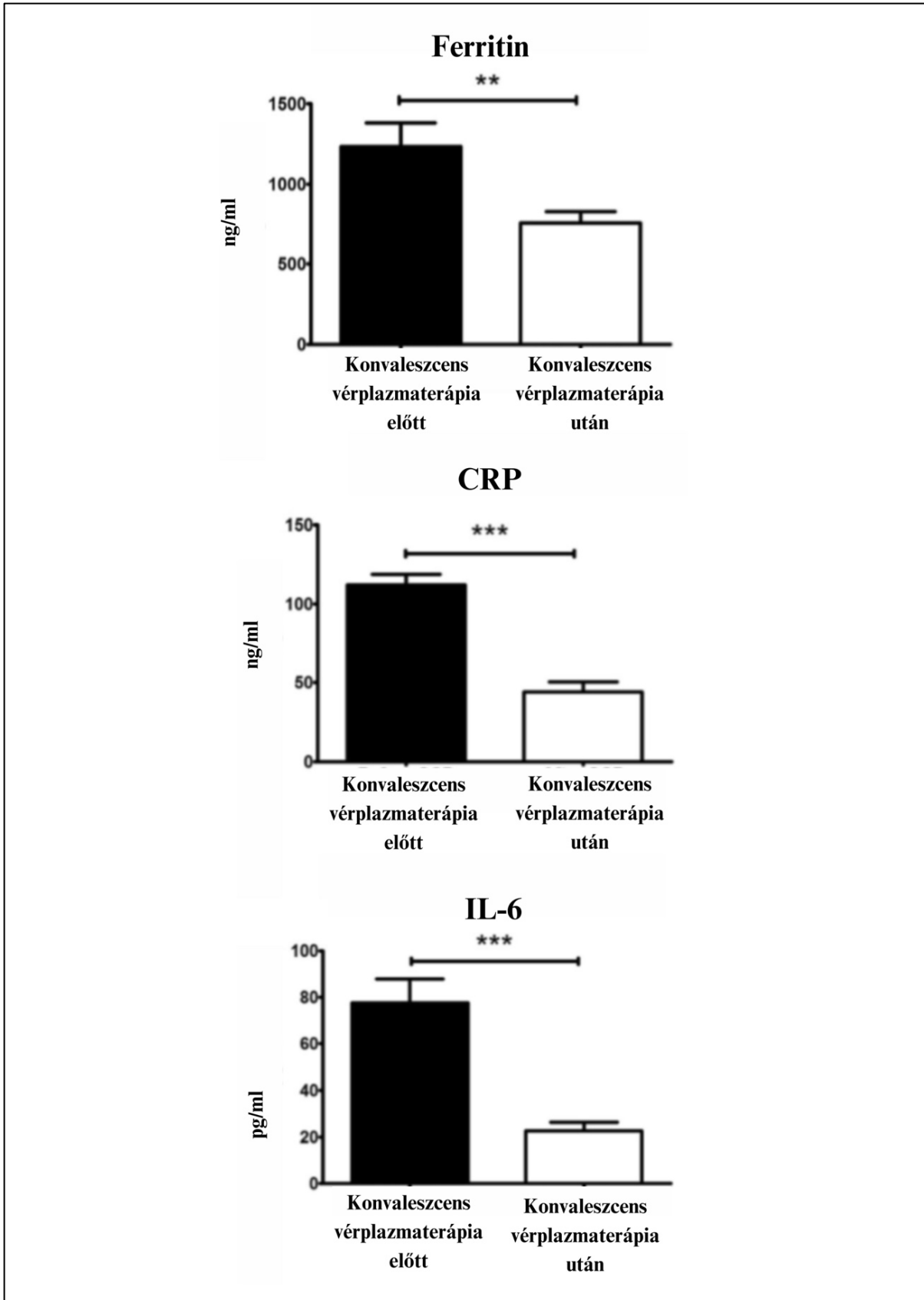
7. ábra

7. ábra: Gyulladásos citokinek (IL-1 béta, IL-6, IL-8, TNF- α) szintjének összehasonlítása felépült és elhunyt betegek között. Az ábrán a különböző citokinek (IL-1 béta, IL-6, IL-8, TNF- α) koncentrációja látható pg/ml egységben mérve. A fehér oszlopok a felépült betegek, míg a fekete oszlopok az elhunyt betegek átlagértékeit és standard hibáikat (SEM) mutatják. IL-1 béta esetében nincs szignifikáns különbség a két csoport között. IL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt az elhunyt betegekben ($p < 0,01$), jelezve a súlyos gyulladásos reakciót. IL-8 és TNF alfa szintje szintén magasabb volt az elhunytakban, de a különbségek statisztikailag nem volt szignifikáns.

Az IL-1 béta (elhunyt 0,5 pg/ml, meggyógyult 0,6 pg/ml), IL-8 (elhunyt 31,3 pg/ml, meggyógyult 22,5 pg/ml) és a TNF alfa koncentrációja (elhunyt 21,1 pg/ml, meggyógyult 16,1 pg/ml) nem haladta meg a fiziológias szintet (a citokin szintek minimális-maximális értékei egészséges kontrollokban az irodalom szerint IL-1 béta esetében 0,0-

5,0 pg/ml [59], 0,0-50,4 pg/ml IL-8 esetében [60] és 0,0–32,5 pg/ml a TNF alfa esetében [60]). Ezen citokin szintek változása nem volt szignifikáns a felépült és az elhunyt betegek között (6. ábra). Ugyanakkor a plazmaterápia előtt az IL-6 koncentráció egyértelműen meghaladta az egészséges egyének normál szintjét (0,0-12,7 pg/ml [59]), és a kórházi kezelés során elhunyt betegek IL-6 szintje szignifikánsan magasabb volt ($P = 0,0066$) a túlélőkével szemben (elhunytak 102,5 pg/ml, meggyógyultak 28,9 pg/ml, 7. ábra).

A plazmaterápia előtti és utáni ferritin, CRP és IL-6 szinteket összehasonlítottuk. Mind a három laboratóriumi paraméter szignifikánsan alacsonyabb volt a plazma beadását követően. (Ferritin $p=0.0025$; CRP és IL6 esetében $p < 0.0001$) (8. ábra).

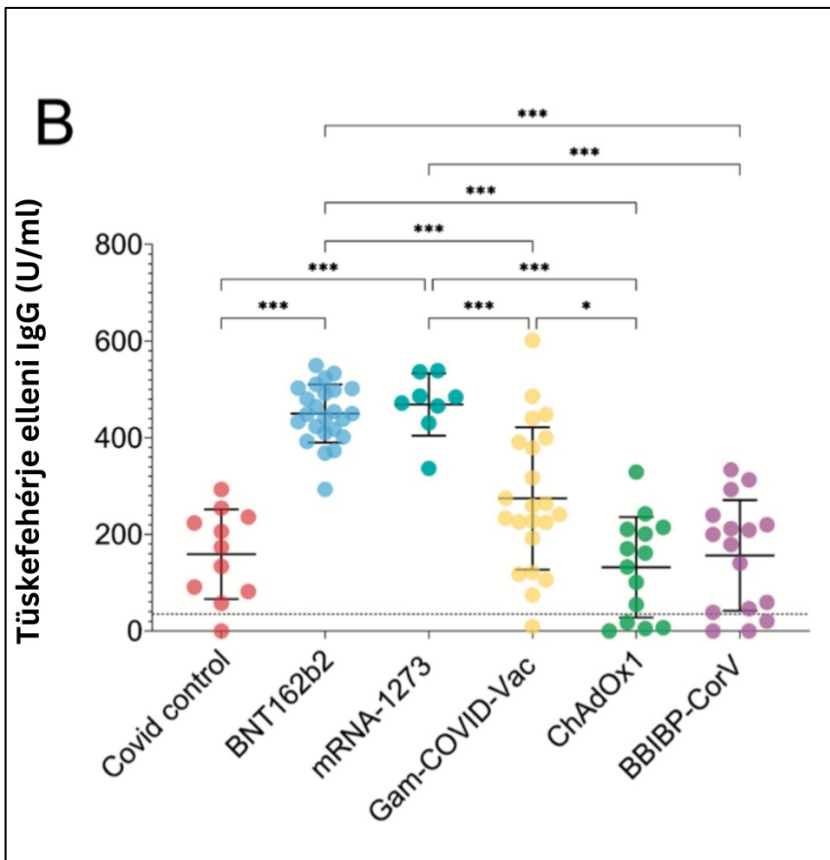
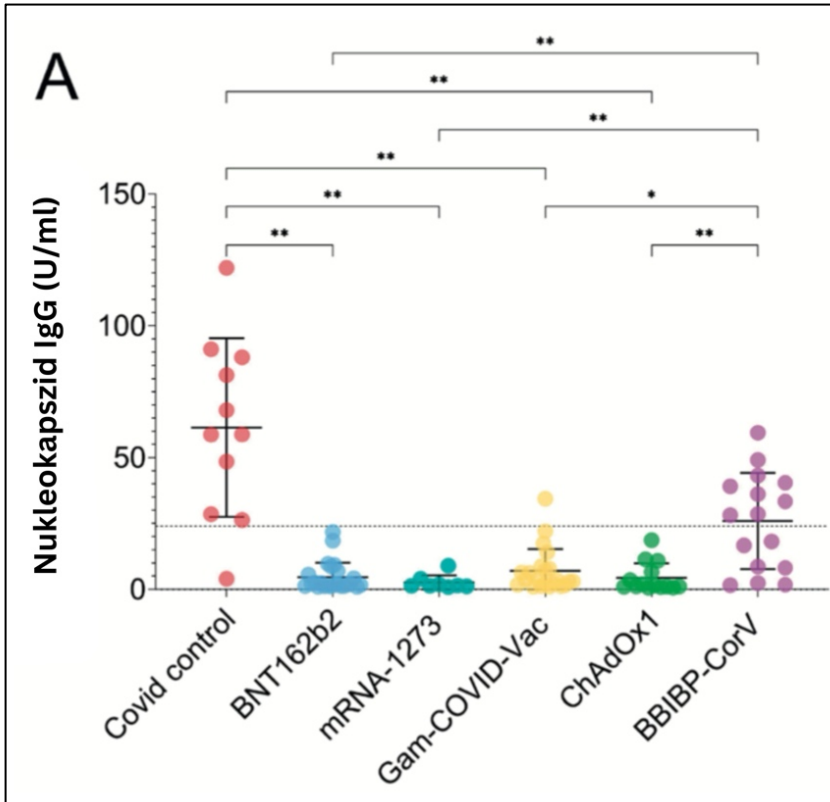


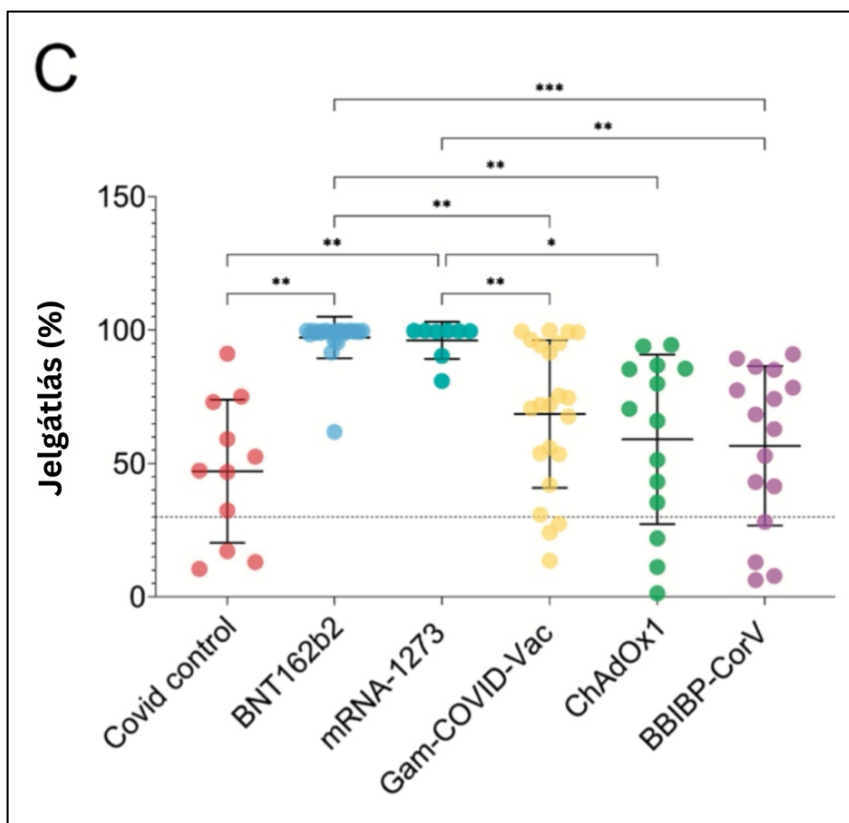
8. ábra

8. ábra: IL-6, CRP és Ferritin szintek a konvaleszcens vérplazmaterápia előtt és után. A ferritin szinteket 79 páciensnél, a CRP szintet 130 páciensnél és az IL-6 szintet 58 páciensnél volt lehetőség mérni. Az adatok átlag +/- SEM-ben vannak ábrázolva.

4.8. Magyarországon elérhető SARS-CoV-2 oltások összehasonlítása

A betegségen átesett alanyok csoportjában a nukleokapszid elleni IgG antitest titer szignifikánsan magasabb volt mind a négy oltást kapott csoporthoz képest: BNT162b1, mRNS-1273 és ChAdOx1 ($p = 0,003$), valamint a Gam-COVID-Vac oltást kapott csoporthoz képest ($p = 0,004$), de nem különbözött szignifikánsan a BBIBP-CorV ($p = 0,08$) vakcinát kapott csoporttól. 20 vizsgálati alany, ami az összes alany 20,4%-ának felel meg, produkált határérték feletti nukleokapszid ellenes IgG antitest titert. Ezek a következőképpen oszlottak meg: a gyógyult donorok 90,1%-a (kontroll csoport), a BBIBP-CorV védőoltást kapott alanyok 56,3%-a és a Gam-COVID-Vac oltást kapott csoport 4,5%-a rendelkezett pozitív IgG nukleokapszid antitest titerrel. Érdekes módon a beoltott donorok közül a 24 U/ml feletti átlagos nukleokapszid ellenes IgG antitest szint csak a BBIBP-CorV csoportba tartozó vizsgálati alanyoknál volt kimutatható (9.ábra).

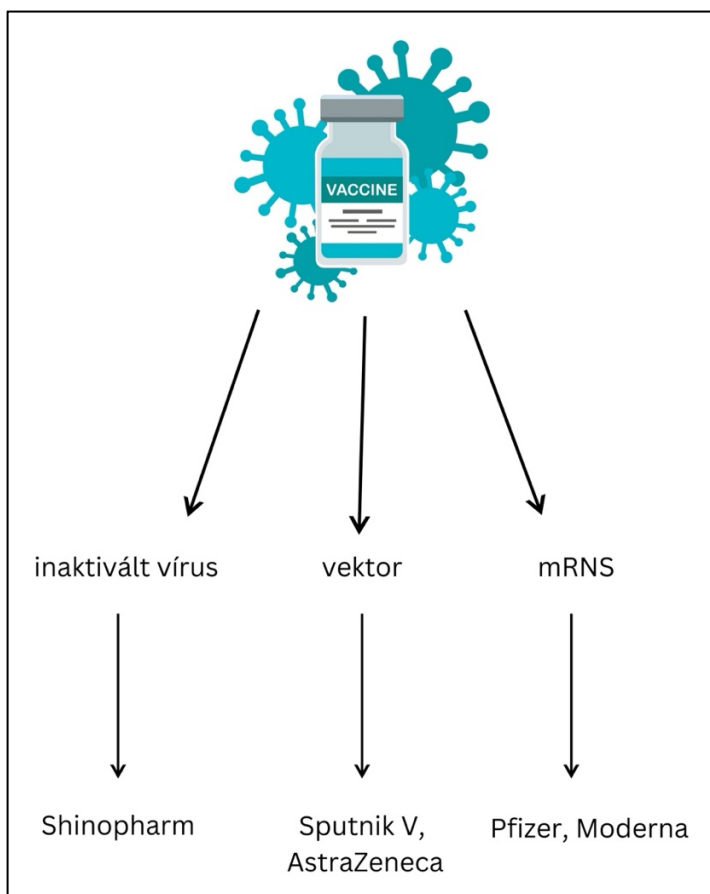




9. ábra

9. ábra: Nukleokapszid elleni IgG (A), tüskefehérje IgG (B), antitest titer és neutralizáció, C.) SARS-CoV-2 vírusinfekción átesett, de oltással nem rendelkező kontrollok bevonásával és az 5 különböző oltási csoportban.

A gyógyult csoportban az átlagos tüskefehérje ellenes IgG antitest szint nem volt kimutatható. Azok a vizsgált alanyok, akik vektoros és inaktivált vakcinákat kaptak, enyhe immunválaszt mutattak e tekintetben az mRNS-alapú vakcinákkal összehasonlítva (10.ábra).



10. Ábra

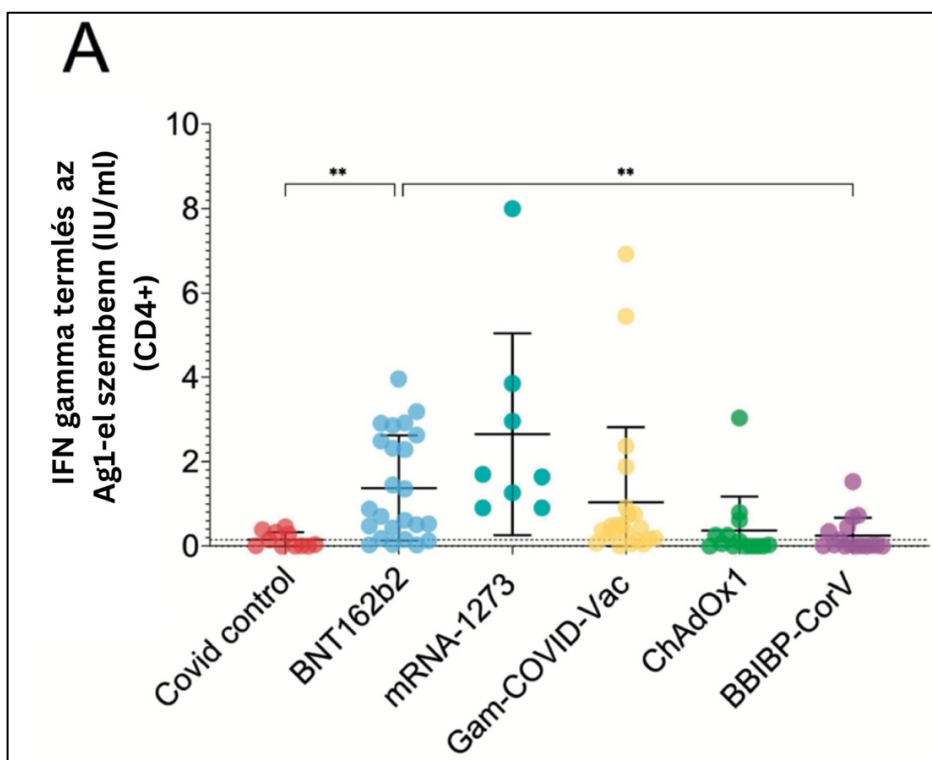
10. ábra: A különböző oltások típusai hatásmechanizmusuk alapján

A donorok túlnyomó többségének pozitív tüskefehérje ellenes IgG antitest titere volt, és közülük mindössze 8,4% nem érte el a határértéket meghaladó értéket. Ezek a következőképpen oszlottak meg: a ChAdOx1 csoportba tartozók 28,6%-a, a BBIBP-CorV csoport 12,5%-a, a gyógyult vizsgálati személyek 9,1%-a és a Gam-COVID-Vac oltást kapó személyek 4,5%-a.

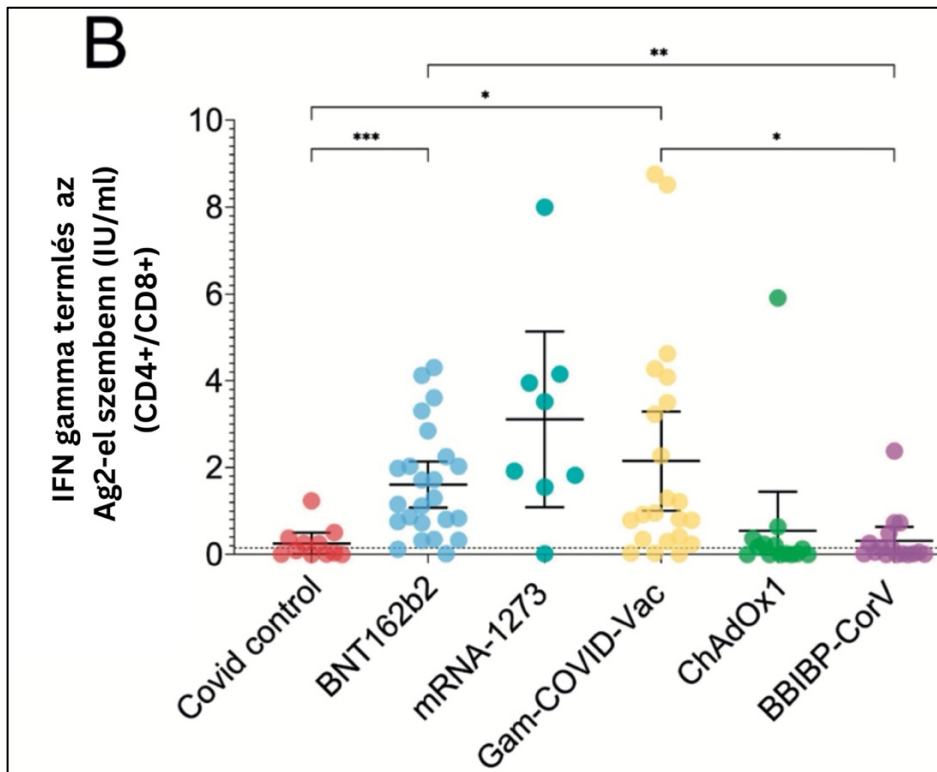
A legmagasabb értéket a BNT162b1 és az mRNA-1273 vakcinát kapó csoportokban mutattunk ki, amelyek szignifikánsan magasabb titereket értek el a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,001$ a BNT162b1 és mRNA-1273 csoportba tartozóknál a gyógyultakkal szemben), valamint a vektoros és inaktivált vakcinák csoportjaiba tartozó alanyokhoz képest ($p < 0,001$ összehasonlítva a BNT162b1/mRNA-1273 és a ChAdOx1 és BBIBP-

CorV csoportba tartozókat; $p < 0,001$ BNT162b1 és Gam-COVID-Vac oltást kapó egyének között). A jelgátlás mértéke szignifikánsan magasabb volt a BNT162b1 vakcinával oltott vizsgálati személyeknél, mint a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett kontroll csoportban ($p=0.001$), a ChAdOx1 csoportban ($p=0.008$) a vektor vakcinánál és az inaktivált vírust kapó csoportban ($p<0.001$). Hasonlóan ehhez az mRNA-1273 csoport alanyaiban szignifikánsan magasabb volt az antitest szint mint a SARS-CoV2 fertőzésen átesett kontroll csoportban ($p=0.001$), a ChAdOx1 csoportban ($p=0.001$) és a BBIBP-CorV vakcinát kapott csoportban ($p=0.001$) (9. ábra, C panel)

Két SARS-CoV-2-specifikus antigénpoolt használtunk, hogy stimuláljuk az IFN γ -t termelő T-sejteket (8. ábra). Az Ag1 a CD4+ választ, míg az Ag2 a CD4+ és CD8+ együttes választ jelenti (8. ábra A panel, illetve 8. ábra B. panel). 28,42% ($n = 27$) nem reagált sem Ag1-re sem pedig Ag2-re, ebből 55% gyógyult, 8% BNT162b1, 12,5% mRNS-1273, 9% Gam-COVID-Vac, 57% ChAdOx1 és 56% a BIBP-CorV vizsgálati alany volt. Összességében a gyógyult ill. a vektoros és az inaktivált vakcinát kapó vizsgált alanyok csoportjai hasonlóan alacsony választ mutattak az mRNS-oltás kapó csoporthoz képest (11/A, 11/B ábrák).



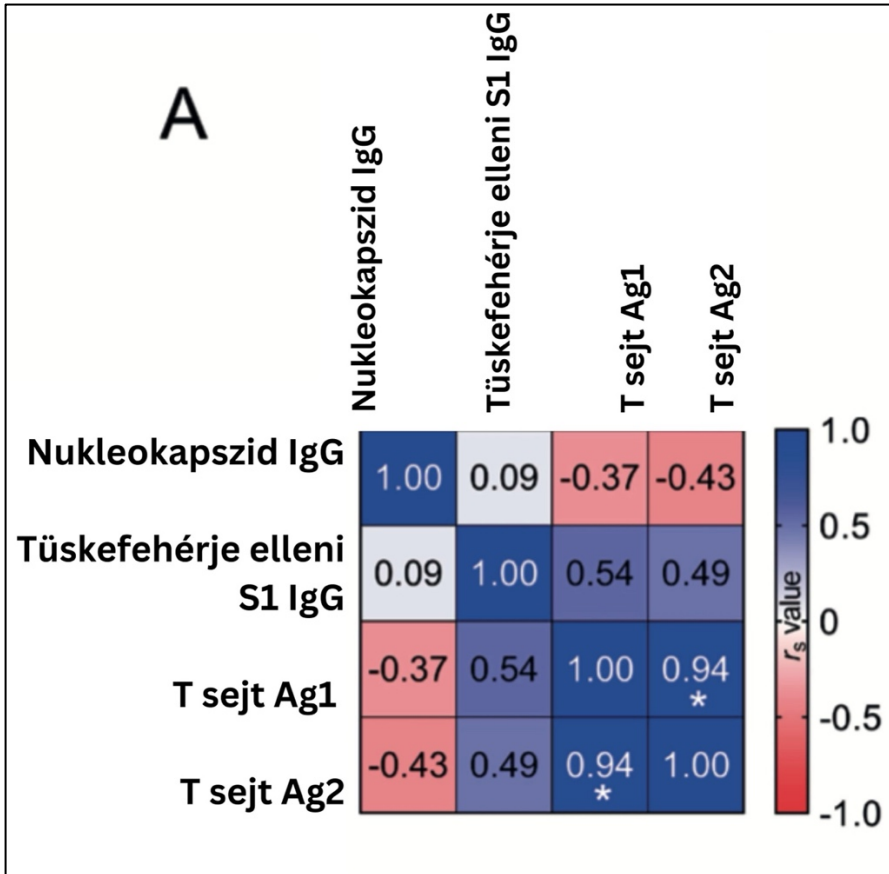
11/A ábra



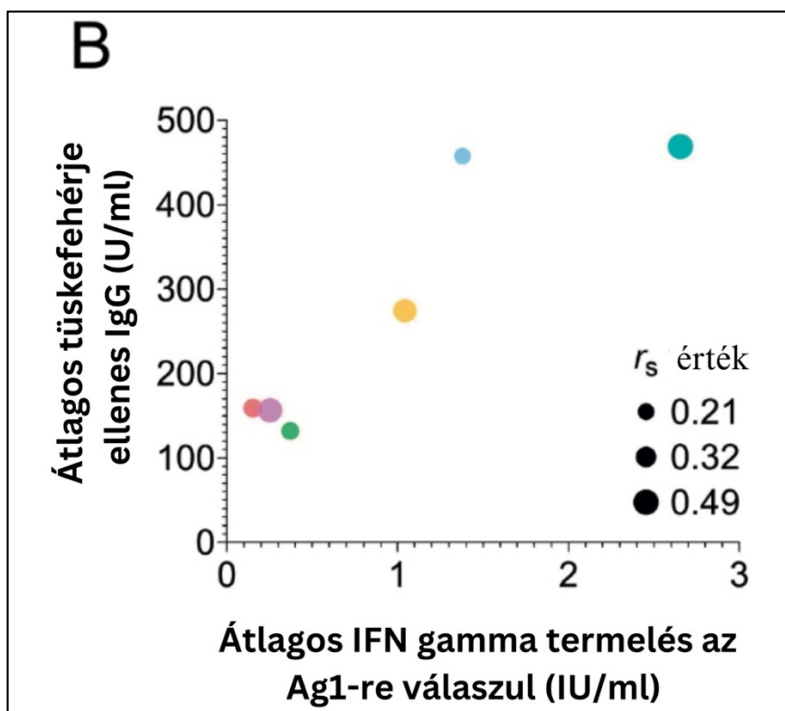
11/B ábra

11. ábra: T sejt reakció a SARS-CoV-2 Antigen 1 -el szemben (A) és a SARS-CoV-2 Antigen 2-el szemben. Vizsgáltuk a kontroll csoportban, akik felgyógyultak a SARS-CoV-2 infekcióból, de oltással nem rendelkeztek és az 5 különböző oltási csoportban (n=95). A pöttyözött vonal a határértéket mutatja, ami 0.15 (IU/ml)

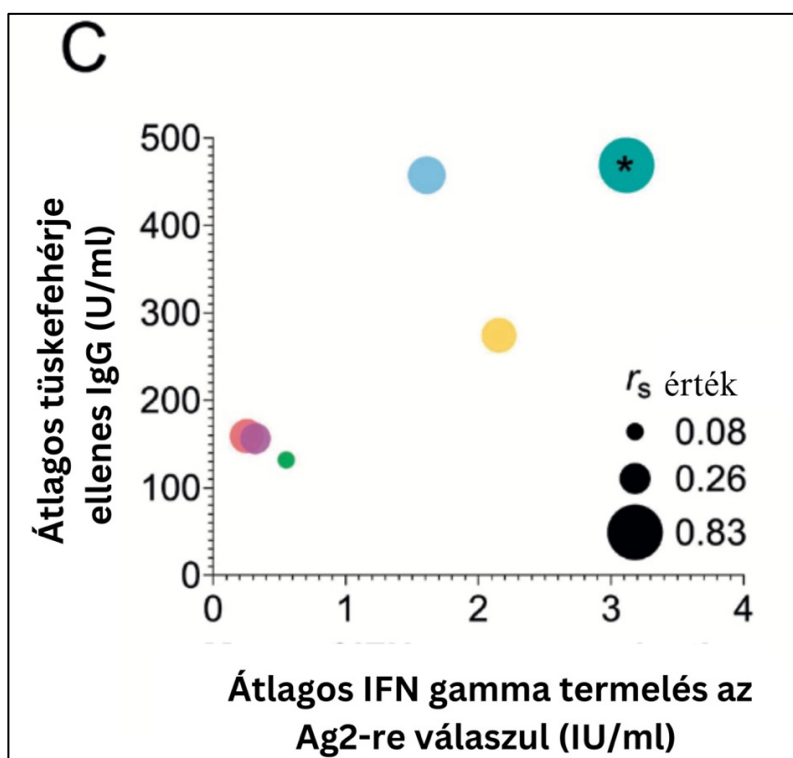
Az r_s -értékek elérték a 0,54-es értéket az IgG-vel szembeni tüskefehérje antitesteknél az Ag1 antigénnel szemben, és a 0,49-et a az Ag2 antigénnel szemben minden donor esetében (**12. ábra A panel**). Ezeknél a csoportoknál a $p < 0,0001$ ami erős, statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatott, míg az anti-nukleokapszid IgG vs. Ag1 és Ag2 értékeknél (minden önkéntesnél) az r_s alacsonyabb volt (-0,37 és -0,43), és nem figyeltünk meg szignifikáns korrelációt. ($p = 0,159$ és $0,2590$) (12/A, 12/B, 12/C és 12/D ábrák).



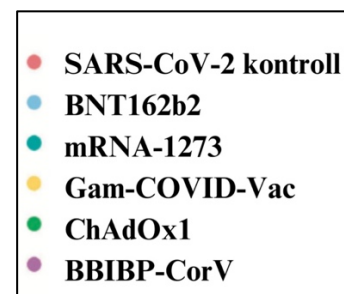
12/A ábra



12/B ábra



12/C ábra

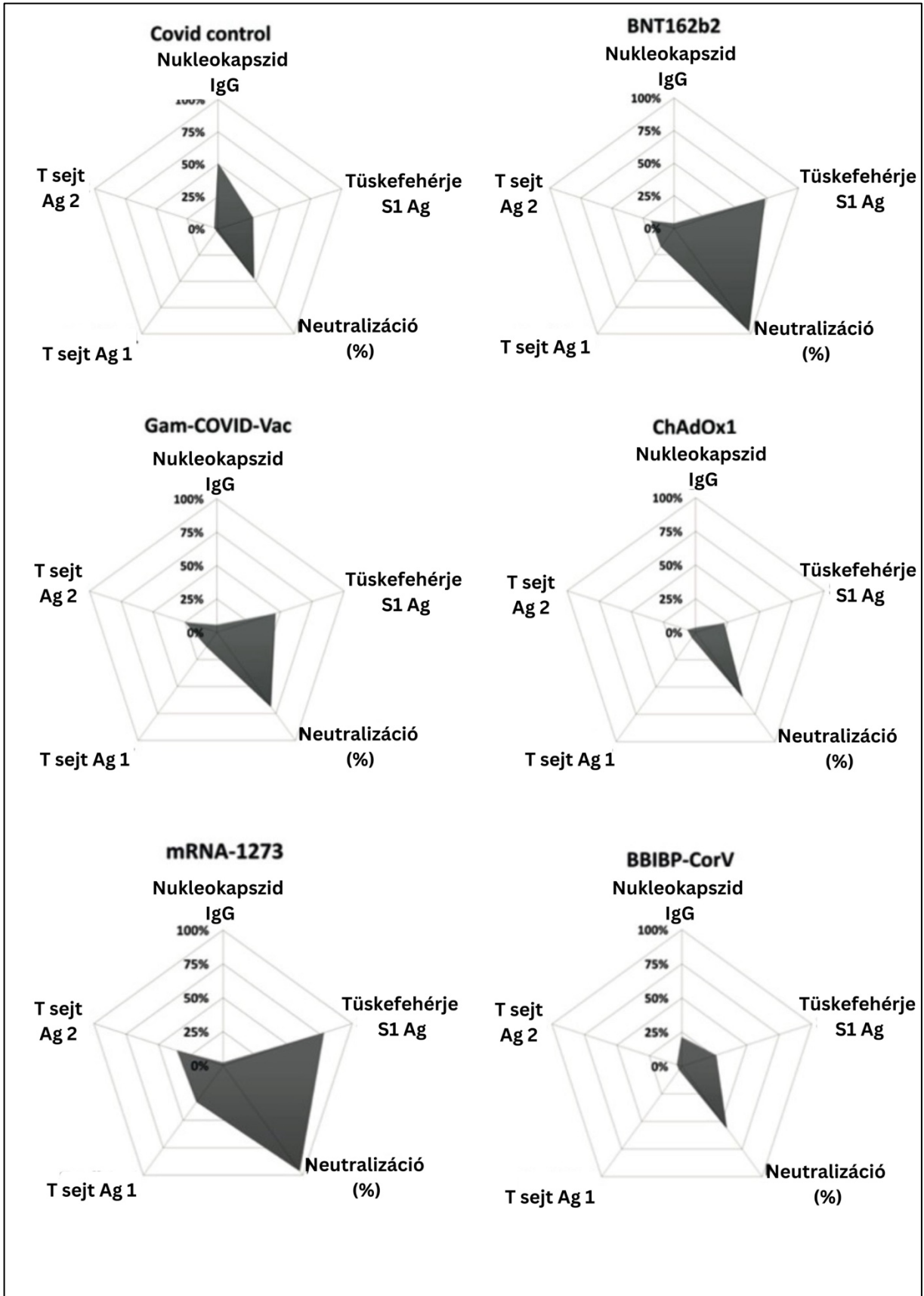


12/D ábra

12. ábra: a korrelációs mátrix látható, a nukleokapszid és tüskefehérje elleni IgG értékek (U/ml), valamint az IFN gamma (IU/ml) koncentrációja, miután megtörtént a T sejt aktiváció az Ag1 és Ag2 antigénre válaszul az összes jelentkezőnél (n=95). A buborék diagramok az r_s értéket mutatják a tüskefehérje ellenes IgG (U/ml) és az Ag1 között (B) illetve az Ag2 (C) között, melyben már szerepelnek a SARS-CoV-2 vírusinfekción átesett alanyok is (SARS-CoV-2 kontroll) és a különböző oltásokat kapott csoportok (n=95). A buborékok méretei bemutatják az r_s értékeket, ahol a 0,39 alatt gyenge korreláció, 0,49 és 0,83 moderált és nagyon erős korreláció látható. A különböző színek a magyarázó ábra szerint a különböző oltásokat jelzik, illetve a SARS-CoV-2 infekciót.

Annak érdekében, hogy a korrelációkat ábrázoljuk, a különböző csoportok között további mátrix analízist használtunk és az eredményeket egy buborékdiagramba mutattuk be (9. ábra B és C panel). Ezidáig nem volt szignifikáns korreláció a tüskefehérje szembeni IgG antitest és az Ag1 között, de az r_s értékek az mRNA-1273 csoportban volt a legmagasabb (0,49), a legalacsonyabb pedig a BNT162b1 (0,21) csoportban. Szignifikáns korrelációt találtunk a tüskefehérje elleni IgG antitest és az A2 között az mRNA-1273 csoportnál ($p=0.015$) ahol a r_s érték a legmagasabb volt (0,83). A legalacsonyabb r_s érték a ChAdOx1 csoportban volt megfigyelhető (0,08).

Összességében, hogy illusztrálni tudjuk a különböző humorális és celluláris immunválaszokat a különböző oltási típusoknál a gyógyult vizsgálati alanyokban, ehhez radar diagramokat készítettünk (**13. ábra**). A SARS-CoV2 fertőzésen átesett csoport csak a nukleokapszid elleni antitest titer mennyiségét tekintve ért el jobb eredményeket a többi csoporthoz viszonyítva. Az oltott vizsgálati személyeknél az mRNS-alapú, azaz a BNT162b2 és mRNS-1273 vakcinák azonban robusztus tüskefehérje ellenes IgG antitest titereket, magasabb neutralizációs szintet és intenzívebb T-sejt-válaszokat váltottak ki, mint a vektor vagy inaktivált vakcinák.



13.Ábra

13. ábra: A SARS-CoV-2 vírusinfekcióval szembeni, és az öt különböző oltást kapó csoport immunválaszainak összefoglalása. A radardiagramok százalékos arányt mutatnak ugyanazon a skálán, hogy lehetővé tegyék az átfogó összehasonlítást. Az erősebb immunválaszokat, melyek nagyobb diagram területeken láthatók, azokat az mRNS vakcinák állítják elő, azonban a gyógyult csoporttól eltérő mintázattal. Az inaktivált vakcina által kiváltott immunválasz áll a legközelebb a gyógyult csoporthoz képest mind nagyságrendben, mind mintázatban.

5. MEGBESZÉLÉS

Sportolók

Megfigyeltük, hogy azon élsportolók több mint 10%-a, akik ki voltak téve a SARS-CoV-2 járvány első hullámának, megfertőződtek a vírus által. Egy Sao Paolóban végzett kutatás a futballisták körében, melyet 2020 júliusa és 2020 decembere között végeztek, hasonló eredményekkel zárult, miszerint a sportolók 11,7 %-a fertőződött meg SARS-CoV-2 vírussal [61]. Annak ellenére, hogy számos élsportoló átesett a fertőzésen, mégsem fejlődött ki vírusneutralizáló IgM-el, vagy IgG-el szembeni antitest válasz formájában. Az antitest szintekkel ellentétesen, mindegyik élsportolónál megemelkedettek voltak a citokin szintek. Vagy a TNF-alfához kapcsolódó citokinek szintje volt magas vagy pedig az IFN gammához kapcsolódó, de egyszerre nem mindkét típusú citokin csoport [62].

Annak érdekében, hogy kialakuljon a fertőzésen átesett sportolóknál hosszú távú immunitás, ahhoz immunológiai memóriaként szükséges az IgG elleni antitest termelés [16], [63], [64].

Az IgG és IgM antitestek mérésére nagyon hamar számos teszt állt rendelkezésre. Gyorstesztek melyek egy csepp vérből kimutatták a fertőzést és otthon is könnyen elvégezhetőek voltak, de természetesen a pontosabb és megbízhatóbb eredményeket laboratóriumi körülmények között ELISA kitekkel lehetett mérni vérplazmamintákból. A SARS-CoV-2-vel szembeni IgM antitestek szintjének a megemelkedése, az első immunválasz a SARS-CoV-2 infekcióra. Ez a tünetek megjelenését követő egy héten belül már emelkedett szintet mutat, a csúcsát a fertőzést követő 2-3 hét múltán éri el és ezt követően pedig folyamatosan csökken [65]. Ezzel szemben az IgG szint pedig a fertőzést követő első 3 héten plató szinten van, azaz a negatív tartományban, ezt követően a 3. – 8. hét között éri el a csúcsát, ekkor már pozitív értéket mutat, és folyamatosan magas szinten marad [65]. Mindez mutatja, hogy a rövid távú immunitásért az IgM, a hosszú távú immunitás érdekében pedig az IgG ellen termelődő antitestek felelnek [66]. Ez többek között azt is jelenti, hogy még a SARS-CoV-2 fertőzés szakaszát is meg lehet állapítani akár egy egyszerű otthon elvégezhető teszttel is [67]. Mindegyik módszert széles körben alkalmazzák a populáció immunitásának vizsgálatára [68]. Meglepő módon

azt figyeltük meg, hogy a SARS-CoV-2 vírusfertőzésből felépült sportolók közül csak egy potenciális donor rendelkezett hosszú távú szerológiai, IgG által kiváltott védelemmel a vírussal szemben, de ez a vizsgált sportolók túlnyomó többségénél nem volt jelen. Ezért ahhoz, hogy ne alakuljon ki tényleges hosszan tartó betegség, alternatív biológiai védekezési mechanizmusoknak kell sikeresen elpusztítaniuk a vírust. Az IgA az aktivált nyálkahártya immunrendszer fő markere. Az a megfigyelésünk, hogy a felépült sportolók körülbelül egyharmada volt pozitív IgA-ra, mely azt jelzi, hogy a vírusfertőzés elleni védekezés első vonala valóban aktiválódott, és megvédte a légúti hámot. Mindazonáltal a vizsgált populáció nem mutatott megfelelő védettségi szintet a vírussal szemben, ezért valamennyi élsportolót „sebezhetőnek” kell kezelni a SARS-CoV-2 fertőzés tekintetében, függetlenül attól, hogy már átestek-e az első fertőzésen vagy sem [69]. Ezt bizonyítja az a tény is, hogy az első fertőzésből való felépülést követő 10 hónapban 11 alanyból 3 újra megfertőződött SARS-CoV-2-vel. A sportolóknál nem meglepő a magas újra fertőződési ráta, melyet más magyar kutatók is leírtak kisebb vizsgálati mintaszámban [70], hiszen azoknál, akiknél kevés vagy minimális tünet van, azoknál általában csekély immunválasz alakul ki és ezáltal nem lesz megfelelő immunmemória sem, aminek következtében nagyobb lesz az újra fertőződés esélye, mint azoknál, akiknél erős immunválasz alakult ki [71].

A citokin vihar egy olyan súlyos gyulladással járó állapot, mely az immunrendszer kontrollálatlan működése közben jön létre és klinikailag influenza szerű tüneteket okoz mely később akár többszervi elégtelenséghez vezethet. Ezt a kifejezést először 1993-ban írták le és a SARS-CoV2 fertőzésnél a citokin viharban résztvevő leggyakoribb citokinek a következők: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IP-10, GM-CSF, MCP-1, and IL-10 [72]. Az élsportolók citokin profilját vizsgálva szignifikánsan alacsonyabb gyulladással járó citokin szintet találtunk, azon citokinek esetében, amik részt vesznek a citokin viharban súlyos SARS-CoV-2 fertőzésnél. Nem volt meglepő, hogy ezen citokinek szintje alacsonyabb volt, mint más egyéneknél (akik nem professzionális sportolók), hiszen a vizsgálatunkban résztvevő sportolóknak enyhe tüneteik voltak, és közel sem kerültek olyan állapotba, hogy kórházi ellátást igényeljenek. Mindemellett a citokin adatok alaposabb és átfogóbb vizsgálata szükséges ahhoz, hogy megfelelő betekintést nyerjünk a különböző ok-okozati összefüggésekbe. Különböző kvantifikációs technikák sok esetben összehasonlíthatatlan eredményeket generálnak a citokin szintekre vonatkozóan, azonban a jelen tanulmányban

használt multiplex assayt korábbi vizsgálatokban is alkalmazták, ami közvetlen összevetést biztosít [73].

Összehasonlítva a jelenlegi adatokat a szakirodalomban már elérhető adatokkal, nyilvánvaló, hogy az általunk bemutatott magas korrelációs együtthatók jóval erősebbek, mint amit más betegségeknél tapasztalhatunk, vagy amit általában citokin mintázatokkal írnak le [74]. Mindez lehetővé teszi olyan jelentős citokin-citokin kölcsönhatások felismerését, amelyeket egyébként a nem sportoló, általános plazma donor populációban jelen lehetnek. A sportolók körében az akut SARS-CoV-2 vírusfertőzés tünetei általában enyhék voltak. Ugyanakkor több tanulmány is beszámolt arról, hogy a fertőzést követő időszakban tartós panaszok – például fáradékonyság és a teljesítmény csökkenése – is előfordulhattak. Ezek a tünetek befolyásolhatják a sportba való visszatérés sikerességét, és meghosszabbíthatják annak folyamatát [75].

Az élsportolókkal szemben a vérplazmával kezelt beteg csoportnál, akiknél súlyos mértéket öltött a fertőzés, ott egészen más gyulladáshoz vezető mintázatot tapasztaltunk, de az interleukinek és citokinek immunmoduláló szerepe mindkét esetben vitathatatlan [76]. A vizsgálat során azt is figyelembe kellett venni, hogy relatív limitált mennyiségű információ állt rendelkezésre a konvaleszcens vérplazmával kezelt SARS-CoV-2-vel fertőzött betegek gyulladáshoz vezető citokin szintjére vonatkozóan, ezért igyekeztünk minél több citokinnek a szintjét mérni, összefüggéseket keresve. A vizsgált alanyok egy alsó csoportjában a kritikus citokin szinteket, melyek a korábban leírt citokin vihart is okozzák, mint például az IL-6, IL-8, TNF-alfa és IL-1-béta, a kiindulási és plazmaterápiát követő szintjét is mértük ebben a vizsgálatban. Összehasonlítva a felépült és elhalálozott betegek kiindulási citokin szintjeit, azt tapasztaltuk, hogy az IL-6 volt az egyetlen olyan gyulladáshoz vezető citokin, amely szignifikánsan emelkedett volt a vérplazmaterápiát megelőzően az elhunyt betegek körében, jelezve ennek a gyulladáshoz vezető citokinnek a prognosztikai markerként való potenciális szerepét. Egy másik összehasonlításban, amely a konvaleszcens vérplazma transzfúzió előtti és utáni citokin szintet vizsgálta, azt az eredményt hozta, hogy az általános gyulladáshoz vezető markerekhez hasonlóan az IL-6 szintje szignifikánsan csökkent a vérplazmatranszfúziót követően. Ez a megfigyelés összhangban van más megfigyeléseinkkel, és a konvaleszcens plazmaterápia feltételezett immunmoduláló hatására utal [37]. Egy kisebb mintaszámú vizsgálatban az IL-6 mellett

a TNF-alfa és az IFN-gamma szintje is szignifikáns csökkenést mutatott, míg az IL-10 szintje emelkedett a konvaleszcens vérplazmaterápiát követően [77]. Egy másik, randomizált vizsgálatban, mely a konvaleszcens vérplazmaterápia hatását vizsgálta, azt találták, hogy az IL-6 szérum szintje az interferon gamma-indukált protein 10-ével együtt csökkent a vérplazma transzfúzió hatására [78]. Meg kell azonban jegyezni, hogy az IL-6 szintek lehetséges kapcsolata a konvaleszcens vérplazma terápiás hatásával egyik esetben sem jelent ok-okozati összefüggést, és további vizsgálatok szükségesek ennek igazolására a gyulladásos mechanizmusokban, hiszen a konvaleszcens vérplazma számos egyéb interleukin és citokin forrása is, amelyeket a SARS2-CoV-2 vírust semlegesítő antitestekkel együtt adnak be a betegeknek.

Petrone és társai által végzett kutatásban gyengén korrelált az IFN gamma szint a betegségen átesett vérplazma donoroknál [79]. Azt is megfigyelték a konvaleszcens, azaz betegségen átesett donorokban, hogy az egészséges donorokhoz viszonyítva emelkedett IL-13, IFN-gamma és MCP-1 szintek vannak, ami szintén alátámasztja a megfigyelésünket.

Horspool és társai a SARS-CoV-2-vel fertőzött betegek citokin szintjét vizsgálta a betegség akut fázisában ugyanazzal a módszerrel, mint amit a jelenlegi vizsgálatban is használtunk [73]. Az IL-6 és IL-8 szintje a várakozásoknak megfelelően emelkedett, csakúgy, mint az IFN-gamma szintje, míg ezzel szemben a TNF-alfa és a RANTES szintje nem mutatott emelkedést, azaz más kutatócsoport adatai is alátámasztják a jelen vizsgálatban megfigyelt negatív korrelációt az IFN-gammához kapcsolódó és a TNF-hez kapcsolódó citokinek között.

Bonny és mtsai. ugyanezzel a módszerrel vizsgálta a konvaleszcens vérplazma donorokat és egy teljes keresztkorrelációs táblázatot mutatott be, amely közvetlenül összehasonlítható az általunk bemutatott korrelációanalízissel [80]. Annak ellenére, hogy az adataikból az általunk bemutatottokhoz hasonló tendenciákat lehet megfigyelni, az összefüggések erőssége jóval alatta marad az általunk megfigyeltnek, valószínűleg amiatt, hogy ők betegségen átesett vérplazma donorokat vizsgáltak mi pedig élsportolókat.

Petruccioli és munkatársai tanulmánya – ismét ugyanazt a 27 citokin panelt használva – megállapította, hogy az IP-10 összefüggésben áll a SARS-CoV-2 fertőzéssel mind az akut fertőzésben szenvedőknél, mind pedig gyógyult betegeknél, ami azt jelzi, hogy a celluláris, azaz sejtes immunválasz ezekben a sportolóknál annak ellenére is megmarad, hogy a vírussal szembeni szeropozitivitás hiányzik [81].

Összességében öt keresztmetszeti vizsgálat, amely ugyanazt a 27 citokint vizsgálta SARS-CoV-2 fertőzött betegeken, hasonló tendenciákat azonosított, azonban további kutatásokra van szükség az egyes eredmények idő- és betegség-súlyosság összefüggésének pontos feltárásához. Taratino és munkatársai megállapították, hogy a citokin vihar megemelkedett c-reaktív fehérje (CRP) koncentrációt és ezt követő mitokondriális károsodást okozhatnak, ami összefüggésben áll a szarkopénia kialakulásával a SARS-CoV-2-vel fertőzött betegeknél [82]. Számos tünet, különösen a mozgásszervet érintő problémák még a fertőzés elmúlását követően is hosszú ideig fennállnak.

Hat hónappal a SARS-CoV-2 fertőzés után a betegek sok esetben fáradtságtól vagy izomgyengeségtől, alvási nehézségektől, szorongástól vagy depressziótól szenvedtek [83]. Míg a betegek túlnyomó többsége észrevehető következmények nélkül gyógyul fel a SARS-CoV-2 akut fertőzéséből, a betegek egy része hosszú távú hatásokat tapasztal, amelyek hónapokig is eltarthatnak [84], [85], [86], [87], [88]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslése szerint a fertőzés akut fázisát követően a SARS-CoV-2-vel fertőzöttek 10-20%-a panaszol hosszabb lefolyású, tartós vagy újonnan fellépő tünetekre, amelyeket Post-Covid Szindrómának neveztek el [84].

A jelenlegi adatok egyik értelmezése az lehet, hogy a SARS-CoV-2 vírussal egyértelműen fertőzött élsportolók kevésbé hajlamosak a tünetes megbetegedésre, illetve a súlyos betegség kialakulására. Ez nem vezethető le egyértelműen a jelenlegi adatokból, mivel a jelenlegi kutatás nem tesz lehetővé ilyen messzemenő következtetéseket, az eredmények azonban egyértelműen ebbe az irányba mutatnak. Ha ezt a kérdést az ellenkező oldalról nézzük, vagyis hogy az elhízott és mozgásszegény embereknél jóval magasabb volt a szövődmények aránya, mint a teljes populációban, akkor feltételezhető, hogy az aktív életmódnak és a rendszeres testmozgásnak lehet valamilyen megelőző

hatása a súlyos SARS-CoV-2 fertőzéssel szemben [89]. Sallis és munkatársai 48 400 felnőtt SARS-CoV-2-vel fertőzött beteget vizsgált meg. Egyértelműen kimutatták, hogy azok, akik mozgásszegény életmódot éltek, azoknak magasabb volt a kórházba kerülés aránya a betegség súlyossága miatt, mint azoknak, akik aktív életmódot folytattak [90]. Érdekes módon néhány fő citokin, melyek az edzések alatt és után felszabadulnak, mint például az IL-6, IL-8, IL-1ra vagy TNF-alfa, ugyanazok, amelyek megemelkednek a SARS-CoV-2 fertőzésben, ami felveti annak lehetőségét, hogy közös molekuláris mechanizmusok aktiválódnak [91]. Ezen túlmenően a jelenlegi tanulmány a citokinek két különálló csoportját azonosította, a „TNF-csoportban” citokint és interleukint tartalmazó fehérjék, míg az „IFN-csoport” tagjai között főként gyulladásszerű markerek szerepelnek. Ez a két citokincsoport ellentétesen mozog egymással, azaz erősen negatívan korrelálnak. Mindez felveti annak a lehetőségét, hogy az edzés utáni állapot, a magas terhelési szint, egyfajta védőfaktor a SARS-CoV-2 vírusinfekció ellen, de mindez további vizsgálatokat, kutatásokat igényel.

A vizsgálat során a sportolók teljesítményét nem követtük nyomon, mivel különböző sportágakban sportolnak, melyek nem összehasonlíthatóak. Átlagos teljesítményük szintjét azonban valószínűleg nem befolyásolta erősen a fertőzés, hiszen a kutatásban szereplő sportolók közül egy sportoló aranyérmet, egy másik ezüstérmet szerzett, öt másik pedig figyelemre méltó végeredményt ért el a saját sportágában. Másrészt egy súlyos nemkívánatos esemény történt a vizsgálat befejezése után. A válogatott birkózók visszatértek az edzési rutinjukhoz, és egy sportolónak halálos szívleállása volt a bemelegítő futás során, körülbelül 10 héttel a SARS-CoV-2 fertőzésből való felépülése után. Nem világos, hogy ez a hirtelen szívhalál a korábbi vírusfertőzés közvetlen következménye-e, de ugyanakkor a szívleállás magasabb incidenciáját figyelték meg a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett betegeknél[92]. Később kiderült, hogy az észre nem vett szívizomgyulladás okozhat hirtelen szívmegállást, magas terhelés következtében [93]. Daniels és munkatársai 1597 professzionális sportolókat vizsgáltak, akik átestek SARS-CoV-2 fertőzésen és ebből 2,3 % azaz 37 sportolónál találtak szívizomgyulladást [94]. Ugyanakkor fontos megemlíteni hogy a szívizom gyulladás szubklinikus esetekben is jól kimutatható szív MR vizsgálattal. Egy hazai kutatócsoport megállapította, hogy a SARS-CoV-2 infekción átesett sportolók myocarditis előfordulása meglehetősen alacsony volt [95]

Ezek a megfigyelések rávilágítanak arra, hogy a sportolók körében előforduló SARS-CoV-2 betegséget minden esetben ki kell vizsgálni és komolyan kell venni, még akkor is, ha közvetlenül a fertőzés folytán nem tapasztalnak súlyos tüneteket.

Magyarországon az egészségügyi dolgozók és az élsportolók vehették fel először az oltásokat 2020 december végétől. Kiemelkedő jelentőségű volt a vakcinák megjelenése az egész világ számára, de a sportolóknak különösen, hiszen számukra az oltások biztosították, hogy tudjanak edzeni, utazni és újra világversenyeken vehessenek részt.

Ezért is tartottuk fontosnak, hogy mind az öt vakcina által kiváltott immunválaszt és a SARS-CoV2 vírustól való gyógyult vizsgálati alanyok immunválaszát értékeljük. A vizsgált vakcinák közé tartozott a BNT162b1 (Pfizer), az mRNA-1273 (Moderna), a Ch-AdOx1 (AZD1222, AstraZeneca), a BBIBP-CorV (Sinopharm) és a Gam-COVID-Vac (Sputnik V). A Sinopharm - kínai vakcina - egy első generációs oltás típus, ami azt jelenti, hogy a régi módszerek alapján kifejlesztett vakcina, mely egy inaktivált teljes viriont tartalmaz, amelyet a Kínai Orvostudományi Akadémia fejlesztett ki. Ezt az oltást oly módon állították elő, hogy a vírus tényleges fertőzőképességét sugárzási technikákkal és vegyszerekkel tönkretették, és ezért maga az oltás nukleokapszidot, membrán- és tüskefehérjéket tartalmaz [96]. A második generációs típusú vírusvektor-alapú vakcinák a Sputnik V (orosz) és az AstraZeneca, amelyek nem replikáló adenovírus-vektort tartalmaznak, ami egy szállítórendszerként működik, mely az S1 fehérjét kódolja [97]. A Pfizer és a Moderna által kifejlesztett harmadik generációs vakcinák mRNS technológiát és lipid nanorészecskén alapuló szállító rendszert használnak ahhoz, hogy a SARS-CoV-2 S1 fehérje termelését kódolják [98].

Ebben a vizsgálatban a fent említett vakcinákkal korábban beoltott önként jelentkező vizsgálati alanyoktól és a SARS-CoV-2 fertőzésből felépült betegektől vért vettünk és azt a mintát használtuk fel annak érdekében, hogy a különböző oltások, illetve a betegség során kialakult immunológiai válaszokat vizsgálni és értékelni tudjuk. Jelenleg különféle szerológiai tesztek léteznek, amelyek a nukleokapszid ellenes antitestek, valamint az S1 és S2 tüskefehérjék elleni immunválaszt, valamint a neutralizáló antitestek aktivitását mérik [99], [100]. Az S1 fehérje a SARS-CoV-2 ellen kifejlesztett vakcinák fő antigéncélpontja, mivel nagy antigenitása van, és képes mind a humorális mind pedig a

celluláris immunválaszt indukálni [101]. Ebben a tanulmányban megfigyeltük, hogy mindkét mRNS-alapú vakcina a többi, más módszer szerint kifejlesztett oltáshoz képest, a legmagasabb mértékű tüskefehérje ellenes antitest termelést indukálta. Az inaktivált és a vektor alapú vakcinák enyhe tüskefehérje ellenes IgG-termelést mutattak, mely nagyon hasonló volt ahhoz, amit a gyógyult vizsgálati alanyoknál megfigyeltünk.

A tüskefehérje ellenes IgG szintek mennyisége mind a betegségen átesett alanyoknál, mind pedig a különböző, nem mRNS-alapú oltásokkal vakcináltaknál, nagyon nagy szórást mutatott. Egyes esetekben olyan magas volt a tüskefehérje ellenes IgG szint mennyisége, mint az mRNS-alapú oltásokkal beoltott egyéneknél, míg más esetekben ezen immunválasz teljes hiánya volt tapasztalható.

Shrotri és munkatársai[102], amely azt mutatta, hogy a Pfizer által kifejlesztett oltás szignifikánsan erősebb választ indukált a tüskefehérje elleni S1-re, mint amit az AstraZeneca fejlesztett. A korábbi tanulmányok [103], [104] [105], mely a ChAdOx1, Gam-COVID-Vac és BBBIBP-CorV vakcinát negatív kontrollcsoportokkal hasonlították össze, bebizonyították, hogy a második oltás után ezek a vakcinák is minden esetben indukálták a tüskefehérje elleni antitestek és a neutralizáló antitestek termelődését.

A SARS-CoV-2 elleni neutralizáló antitestek termelődése szignifikánsan nagyobb mértékű volt az mRNS alapú oltásoknál, azaz a BNT162b2 és mRNS-1273 vakcinát követően, mint az összes többi oltásnál.

Ezenkívül ez a védelem erősebb volt és egyenletesebb eloszlást is mutatott az mRNS-alapú oltást kapott vizsgálati alanyok csoportjaiban. Ahogy az várható volt, a korábbi vizsgálatok kimutatták[106], hogy az mRNS-alapú vakcinák szignifikáns neutralizáló antitest választ indukálnak a negatív kontrollokhoz képest. Ebben a kutatásban kimutattuk, hogy az inaktivált és vektoros vakcinák hasonló mértékű vírus neutralizációs szintet indukáltak a SARS-CoV-2 ellen, de ezt az mRNS-alapú vakcinák felülmúlták. Fontos megemlíteni azt a tényt is, hogy a neutralizációs szint esetében is nagy szórások mutatkoztak a különböző vizsgálati csoportokban. A SARS-CoV-2 vírusfertőzésből felépült önkéntes vizsgálati alanyokban szignifikánsan magasabb volt a nukleokapszid ellenes IgG szint, mint az összes többi alanynál, a különböző oltással beoltott vizsgálati csoportokban. Ennek ellenére az immunológiai védelme ennek a csoportnak alacsony

volt, amint azt a nagy szórás is mutatja. Mindez azt jelzi, hogy a SARS-CoV-2 betegséget követően a gyógyultak egy bizonyos részében kialakul megfelelő antitest válasz, ami egy immunológiai védelmet is biztosít az újrafertőződés ellen, viszont a gyógyultak másik részében nem alakul ki immunológiai válasz. Ahogy az várható volt, az oltott alanyok körében a nukleokapszid ellenes antitest-termelés tekintetében a BBIBP-CorV-vel beoltott csoport érte el a legmagasabb szintet és ez a szint lényegesen magasabb volt, mint amit a tüskefehérje-ellenes vakcinákkal oltott egyéneknél mértünk, melyet egy másik tanulmány is részletesen kifejt és alátámaszt [107].

A CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt aktivációt a T-sejtek két SARS-CoV-2 antigénnel való inkubálása után mértük. Mindkét antigén esetében az IFN γ termelése azt mutatta, hogy az mRNA-alapú vakcinákkal beoltott donorok több reaktív T-sejttel rendelkeztek. Ezen túlmenően az adataink arra utalhatnak, hogy az mRNA-1273 vakcina valamivel magasabb szintre indukálhatja a T sejt termelődést, mint a BNT162b1, bár ez a különbség nem volt szignifikáns a mintánk méretét tekintve. Ezzel szemben az inaktivált és vektoros vakcinák nem mutattak szignifikáns választ a T-sejt aktivációra a mi vizsgálatunkban. Adatainkkal ellentétben Logunov és munkatársai [108] a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek aktiválódását bizonyították Gam-COVID-Vac immunizálás után [108]. Amint azt Chung és munkatársai korábban [109] kimutatták, a kulcs ahhoz, hogy hosszú távú védelem alakuljon ki a SARS-CoV-2 fertőzéssel szemben az mRNA vakcinával oltottakban az az adaptív immunrendszer megfelelő stimulálásán múlik, hogy az megfelelő mennyiségű neutralizáló antitestet és ezen felül T és B sejtet termeljen [109], hosszú távú védelem előidézéséhez mRNA-alapú vakcinával. Az mRNA alapú oltások beadását követően az S1 fehérjét kódoló mRNA bejut a dendritikus sejtekbe, ami az S1 fehérjék intenzív termeléséhez vezet. Az adjuvánsok melyek adalékanyagok egy adott oltásban stimulálják a veleszületett immunsejteket, és I-es típusú IFN-t és más citokineket termelnek. Az S1 fehérje antigéntként való bemutatása indukálja a T sejtek differenciálódását CD4⁺ (segítő) és CD8⁺ (citotoxikus) T sejtekké. A CD4⁺ T sejtek pedig kiváltják a B sejtek (melyek az immunológiai memóriáért felelnek) és az tüskefehérje ellenes S1 antitestek termelődését a plazmasejtekben [109]. Ebben a vizsgálatban az összes különböző típusú immunválasz összehasonlítását követően szoros kapcsolatot figyeltek meg a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtes válasz között; valamint enyhe korrelációt a neutralizációs szintek és a tüskefehérje ellenes S1 antitestek között.

A vérplazmaterápiás klinikai vizsgálatba a SARS-CoV-2 vírusinfekcióban szenvedő betegek a klinikailag szükséges szupportív terápia mellett kiegészítő beavatkozásként kaptak konvaleszcens vérplazmát. Ahogy az várható volt, számos vizsgált paraméter szignifikáns különbséget mutatott a COVID osztályon kezelt betegek és az intenzív osztályon kezelt betegek összehasonlításakor, ami tükrözi általános klinikai állapotuk eltérő súlyosságát. Más tanulmányokkal egyetemben [106] több férfi beteg volt az intenzív osztályon, mint női beteg, valamint az intenzív osztályon kezelt betegeknél meglehetősen emelkedett volt mind a fehérvérsejtszám mind pedig a ferritin és a CRP szint. A betegek nagy részének súlyos társbetegségei voltak, amelyek a SARS-CoV-2 vírusinfekció mellett egyértelműen befolyásolták a kezelési szükségleteiket.

A konvaleszcens vérplazma transfúzió kezdeti időpontjának fontosságát a vizsgálat előtt meghatároztuk ezért minden esetben vizsgáltuk, hogy a kórházban egy adott beteg hány napot töltött el a konvaleszcens terápiát megelőzően. Ebben az összehasonlításban az elhunytak alcsoportjában szignifikánsan több idő telt el a túlélőkhöz képest. Ezen túlmenően, a teljes betegcsoport a konvaleszcens vérplazmaterápiáig eltelt napok mediánértéke szerint, szignifikánsan magasabb arányt mutatott az elhunytak között, azaz ők átlagosan 3 napnál tovább voltak kórházban mielőtt megkapták volna a vérplazma terápiát. A terápia korai alkalmazásának fontosságát támasztja alá egy prospektív vizsgálat melyet az Egyesült Államokban végeztek, amely a mortalitás szignifikáns csökkenését mutatta ki azon betegeknél, akik a kontroll csoporthoz képest a kórházi felvételt követő 72 órán belül megkapták a konvaleszcens vérplazmát [110]. Egy kisebb összehasonlító vizsgálatban arra az eredményre jutottak, hogy a konvaleszcens vérplazma transfúzió a kórházi felvételt követő 72 órán belül hatékonyabb volt a 65 éves betegek körében [111]. Egy másik kisebb tanulmányban a konvaleszcens vérplazma terápia korábbi alkalmazásának hasonló előnyét figyelték meg, mivel a kezelést a diagnózistól számított 7 napon belül megkapó vizsgálati alanynál jobbak voltak a klinikai kimenetelek. Ezenkívül egy Argentínában végzett randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a SARS-CoV-2 vírusinfekcióhoz kapcsolódó súlyos légúti megbetegedések szignifikánsan ritkábban fordultak elő a transfúzióval kezelt betegek csoportjában, akik a vírusinfekció tüneteit követő 72 órán belül megkapták a kezelést [112]. Egy további kutatás pedig egyértelműen hangsúlyozta a transfúziók megfelelő időzítésének fontosságát, valamint az alanyok alapos kiválasztását [77].

A doktori disszertációm több klinikai kutatást foglal magába, melyek mind rendelkeznek adott limitációkkal.

Egyrészt az összes vizsgált sportág egyéni olimpiai sportág, és várható, hogy a csapatsportok, mint a foci, kézilabda, kosárlabda vagy éppen az extrém sportok, például a sziklamászás más mintázatot mutatnak. Egy másik limitáció a plazmaadás önkéntességéből fakad, vagyis csak azokat lehet vizsgálni, akik a betegségből való felépülés után önkéntes módon jelentkeznek plazmaadásra. A klinikai vizsgálatban résztvevő személyek száma nem volt előre meghatározott, mivel a vizsgálatot minden rendelkezésre álló alanyon elvégeztük, akik megfeleltek a kiválasztási kritériumoknak. A járvány előrehaladtával számos változás történt mind a sportolók, mind pedig a betegek szűrésében és kezelésében, ezáltal nem volt reális lehetőség a résztvevők számának növelése vagy a vizsgálat megismétlése, adott esetben egy kontrollcsoporttal. Mindazonáltal a jelenlegi, 29 vizsgált élsportolóból álló csoport, a professzionális sportolók nagyon szűk csoportját alkotja, akiket más körülmények között igazán nehéz klinikai vizsgálatokba bevonni.

A konvaleszcens vérplazmaterápia vizsgálatának korlátai közé tartozik a nem kontrollált felépítés, a korlátozott mintaméret és az, hogy bizonyos mintákat nem tudtunk levenni a bevont betegek jelentős részében, ahhoz, hogy részletes immunológiai vizsgálatot végezzünk. A betegek kórház előtti anamnézise nem minden esetben volt hozzáférhető. Figyelembe véve a fenti korlátokat, úgy gondoljuk, hogy megfigyeléseinket inkább indikátornak kell tekinteni, amely további, továbbfejlesztett a konvaleszcens vérplazmaterápia speciális jellemzőit célzó vizsgálatokra sarkall.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A kutatás eredményei számos fontos következtetéshez vezettek a SARS-CoV-2 fertőzés, valamint annak az élsportolókra gyakorolt hatásainak elemzésével kapcsolatban. Az eredmények alapján a következő megállapításokat tehetjük:

1. Élsportolók immunológiai válaszai: Megfigyelhető volt, hogy az élsportolók SARS-CoV-2 vírusfertőzés után gyorsan felépültek, és immunrendszerük erős IgA választ mutatott, különösen a nyálkahártyán keresztüli védelem révén. Ez arra utal, hogy a sportolók specifikus immunrendszeri válasza hatékonyabb lehet a fertőzés leküzdésében, azonban ez nem mindig eredményez tartós humorális immunitást. Az IgG szintek alacsonyak maradtak, ami azt sugallja, hogy hosszú távú immunitásuk nem garantált, és az újr fertőzés veszélye fennáll.
2. Citokin-vihar kockázata: A citokinszintek elemzése azt mutatta, hogy az élsportolók körében a citokin-vihar kialakulásának esélye alacsonyabb lehet a civil populációhoz képest, ami a sportolók általánosan magasabb edzettségi állapotával függhet össze. Ugyanakkor a fertőzés utáni immunológiai állapotuk megváltozott, és a gyulladáshoz kapcsolódó markerek, mint az IL-6 és a TNF-alfa, még hetekig emelkedettek maradtak, ami további figyelmet igényel a vírusinfekciót követő kockázatok vizsgálatakor.
3. Vakcinák hatékonysága: A különböző vakcinák összehasonlítása során kiderült, hogy az mRNS alapú vakcinák jelentősen erősebb immunválaszt váltottak ki, mint a vektor alapú vakcinák. Az adatok azt sugallják, hogy az mRNS vakcinák esetében erősebb T-sejt válasz és magasabb neutralizáló antitestszint volt mérhető, ami erősebb védelmet biztosít a fertőzéssel szemben. Ugyanakkor a vektor alapú és inaktivált vírust tartalmazó vakcinák is hatékonyak bizonyultak, de a fertőzés utáni immunválasz mérsékeltebb volt.
4. A konvaleszcens plazmaterápia eredményessége: eredményeink azt mutatják, hogy a vérplazma transfúzió biztonságos kiegészítő terápiás lehetőség, amely könnyen beépíthető a súlyos SARS-CoV-2 vírusinfekcióban szenvedő betegek komplex

terápiás kezelésébe. A kezelés a gyulladáshoz kapcsolódó markerek jelentős csökkenését eredményezte, mint például a CRP és az IL-6 szintjének csökkenését. A transzfúzió korai időpontja egyértelműen előnyösebb. A terápia különösen akkor bizonyult hatékonynak, ha a betegek a fertőzés korai szakaszában kapták meg a kezelést.

5. Hosszú távú következtetések: A kutatás során kiderült, hogy az élsportolók immunológiai állapota a fertőzés után hetekig megváltozott maradt, ami hosszú távú következményekkel járhat. A poszt-COVID szindróma kockázata és a fertőzés utáni teljesítményromlás kérdéses, bár a vizsgálatok szerint a sportolók teljesítménye nagyrészt nem romlott jelentősen.
6. Általános következtetések: Az élsportolók sajátos immunológiai válaszaik révén kiemelt figyelmet igényelnek mind a fertőzés megelőzése, mind pedig a poszt-COVID hatások kezelése során. Eredményeink hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben hatékonyabb kezelési protokollok és megelőző intézkedések alakuljanak ki az élsportolók számára.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A SARS-CoV-2 világjárvány az egész társadalmat súlyosan érintette, és különleges kihívások elé állította az élsportolókat is. A vírusfertőzés kockázatai és a sportolói közösség különleges helyzete egyaránt megkövetelte a vírusfertőzés sportolókra gyakorolt hatásának részletes vizsgálatát. Kutatásom célja az volt, hogy megvizsgáljam a SARS-CoV-2 fertőzés immunológiai és gyulladási válaszait élsportolók körében, különös tekintettel a citokin-vihar szerepére és a konvaleszcens plazmaterápia hatásaira, továbbá a Magyarországon használt COVID-19 vakcinák immunológiai hatásait.

Az értekezés első részében bemutattam a SARS-CoV-2 fertőzés epidemiológiáját és a világjárvány sportolókra gyakorolt hatását. Részletesen elemeztem a járvány miatt hozott intézkedéseket, amelyek súlyosan érintették a sportéletet, beleértve a versenyek elhalasztását és az edzési lehetőségek korlátozását.

A kutatás második részében élsportolók körében végzett szerológiai vizsgálatok eredményeit mutattam be. Megállapítottam, hogy a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett sportolók esetében alacsony neutralizációs titerértékek voltak kimutathatók, és csak kevés esetben volt pozitív IgG antitest szint. Ez arra utal, hogy a sportolók immunválasza eltérhet az átlagpopulációétól. A gyulladási citokinek szintjei mérése során különösen érdekes megfigyelés volt, hogy a sportolók egy részénél nem alakult ki citokin-vihar, ami arra utalhat, hogy a sportolói populáció másként reagál a vírusfertőzésre, mint a civil populáció. Ezzel ellentétben néhány sportolónál emelkedett gyulladási markerek voltak jelen, amelyek fokozott immunválaszra utalnak.

A kutatás harmadik részében a konvaleszcens plazmaterápia hatásait vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a plazmaterápia jelentősen csökkentette a gyulladási paramétereket, mint a CRP és IL-6 szintek, és javította a betegek túlélési esélyeit. Az adatok azt mutatták, hogy a terápia különösen hatékony volt, ha a betegek a kórházi kezelés korai szakaszában kapták meg a plazmát.

A kutatás negyedik részében a Magyarországon alkalmazott COVID-19 vakcinák immunológiai hatásait hasonlítottam össze élsportolók körében. A különböző vakcinák különböző mértékben stimulálták az immunválaszt, az mRNA alapú vakcinák bizonyultak a leghatékonyabbnak a neutralizáló antitestek kiváltásában.

Összefoglalva, kutatásom eredményei rávilágítottak arra, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés eltérő hatással lehet az élsportolók szervezetére, mint a civil populációra. Az élsportolók immunológiai válasza és a gyulladásos reakciók alacsonyabb szintje arra utal, hogy a magas szintű fizikai edzettség befolyásolhatja a fertőzés lefolyását. Eredményeim továbbá alátámasztják a konvaleszcens plazmaterápia és a COVID-19 vakcinák hatékonyságát, és hozzájárulhatnak a jövőbeli sportolói kezelési protokollok kialakításához.

SUMMARY

The SARS-CoV-2 pandemic had a profound impact on society as a whole and posed unique challenges for elite athletes. The risks associated with viral infection and the special circumstances of the athletic community required a detailed investigation of the virus's effects on athletes. The aim of my research was to examine the immunological and inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection among elite athletes, with particular emphasis on the role of the cytokine storm, the effects of convalescent plasma therapy, and the immunological responses induced by the COVID-19 vaccines used in Hungary.

In the first part of the dissertation, I presented the epidemiology of SARS-CoV-2 infection and its impact on the world of sports. I analysed in detail the restrictive measures introduced during the pandemic, which severely affected athletic activities, including the postponement of competitions and the limitation of training opportunities.

The second part of the research focused on the results of serological analyses performed among elite athletes. It was found that athletes recovering from SARS-CoV-2 infection exhibited low neutralisation titres, and positive IgG antibody levels were detected only in a small proportion of cases. This suggests that the immune response of athletes may differ from that of the general population. Measurement of inflammatory cytokines revealed that in several athletes, no cytokine storm developed, indicating that elite athletes may react differently to viral infections compared to non-athletes. However, in some individuals, elevated inflammatory markers were observed, reflecting an enhanced immune activation.

In the third part, I examined the effects of convalescent plasma therapy. The results demonstrated that plasma therapy significantly reduced inflammatory parameters such as CRP and IL-6 levels and improved patient survival outcomes. The data indicated that the therapy was most effective when administered during the early phase of hospitalisation.

The fourth part of the dissertation compared the immunological effects of the COVID-19 vaccines used in Hungary among elite athletes. Different vaccine types induced varying

levels of immune activation, with mRNA-based vaccines proving the most effective in eliciting neutralising antibody responses.

In summary, the findings of my research highlight that SARS-CoV-2 infection may affect elite athletes differently from the general population. The specific immunological and lower inflammatory responses observed in athletes suggest that high-level physical fitness may influence the course of infection. Furthermore, the results support the effectiveness of both convalescent plasma therapy and COVID-19 vaccination, contributing to the development of future treatment and prevention protocols for athletes.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] S. Sampath *et al.*, “Pandemics Throughout the History,” *Cureus*, Sep. 2021, doi: 10.7759/cureus.18136.
- [2] G. J. Demmler and B. L. Ligon, “Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review of the history, epidemiology, prevention, and concerns for the future,” *Semin Pediatr Infect Dis*, vol. 14, no. 3, pp. 240–244, Jul. 2003, doi: 10.1016/S1045-1870(03)00056-6.
- [3] D. S.-C. HUI, P.-C. WONG, and C. WANG, “SARS: clinical features and diagnosis,” *Respirology*, vol. 8, no. s1, pp. S20–S24, Nov. 2003, doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00520.x.
- [4] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, and Z.-L. Shi, “Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19,” *Nat Rev Microbiol*, vol. 19, no. 3, pp. 141–154, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- [5] M. Pustake, I. Tambolkar, P. Giri, and C. Gandhi, “SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features,” *J Family Med Prim Care*, vol. 11, no. 1, p. 10, 2022, doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_839_21.
- [6] P. Zhou *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [7] H. Agha-Alinejad *et al.*, “A Guide to Different Intensities of Exercise, Vaccination, and Sports Nutrition in the Course of Preparing Elite Athletes for the Management of Upper Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, no. 3, p. 1888, Feb. 2022, doi: 10.3390/ijerph19031888.
- [8] T. Timpka, “Sports Health During the SARS-Cov-2 Pandemic,” *Sports Medicine*, vol. 50, no. 8, pp. 1413–1416, Aug. 2020, doi: 10.1007/s40279-020-01288-7.
- [9] G. Gabutti, E. d’Anchera, F. De Motoli, M. Savio, and A. Stefanati, “The Epidemiological Characteristics of the COVID-19 Pandemic in Europe: Focus on Italy,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 6, p. 2942, Mar. 2021, doi: 10.3390/ijerph18062942.
- [10] R. H. Mann, B. C. Clift, J. Boykoff, and S. Bekker, “Athletes as community; athletes in community: covid-19, sporting mega-events and athlete health protection,” *Br J Sports Med*, vol. 54, no. 18, pp. 1071–1072, Sep. 2020, doi: 10.1136/bjsports-2020-102433.
- [11] V. Gallego, H. Nishiura, R. Sah, and A. J. Rodriguez-Morales, “The COVID-19 outbreak and implications for the Tokyo 2020 Summer Olympic Games,” *Travel Med Infect Dis*, vol. 34, p. 101604, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101604.
- [12] P. Gautret, J. A. Al-Tawfiq, and V. T. Hoang, “COVID 19: Will the 2020 Hajj pilgrimage and Tokyo Olympic Games be cancelled?,” *Travel Med Infect Dis*, vol. 34, p. 101622, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101622.
- [13] S. Carmody, A. Murray, M. Borodina, V. Gouttebauge, and A. Massey, “When can professional sport recommence safely during the COVID-19 pandemic? Risk assessment and factors to consider,” *Br J Sports Med*, vol. 54, no. 16, pp. 946–948, Aug. 2020, doi: 10.1136/bjsports-2020-102539.

- [14] J. H. Hull, M. Loosemore, and M. Schwellnus, “Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge,” *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 6, pp. 557–558, Jun. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30175-2.
- [15] X. Cao, “COVID-19: immunopathology and its implications for therapy,” *Nat Rev Immunol*, vol. 20, no. 5, pp. 269–270, May 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
- [16] S. Montazersaheb *et al.*, “COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions,” *Viol J*, vol. 19, no. 1, p. 92, May 2022, doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
- [17] X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, and S. Lu, “Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19,” *J Pharm Anal*, vol. 10, no. 2, pp. 102–108, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- [18] V. J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J. M. Puerta-Puerta, C. Ruiz, and L. Melguizo-Rodríguez, “SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease,” *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 54, pp. 62–75, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
- [19] M. Sellami *et al.*, “Age and Sport Intensity-Dependent Changes in Cytokines and Telomere Length in Elite Athletes,” *Antioxidants*, vol. 10, no. 7, p. 1035, Jun. 2021, doi: 10.3390/antiox10071035.
- [20] K. Duan *et al.*, “Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, no. 17, pp. 9490–9496, Apr. 2020, doi: 10.1073/pnas.2004168117.
- [21] C. Shen *et al.*, “Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma,” *JAMA*, vol. 323, no. 16, p. 1582, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4783.
- [22] B. Zhang *et al.*, “Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection,” *Chest*, vol. 158, no. 1, pp. e9–e13, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
- [23] M. Ye *et al.*, “Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China,” *J Med Virol*, vol. 92, no. 10, pp. 1890–1901, Oct. 2020, doi: 10.1002/jmv.25882.
- [24] C. Sheridan, “Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus,” *Nat Biotechnol*, vol. 38, no. 6, pp. 655–658, Jun. 2020, doi: 10.1038/d41587-020-00011-1.
- [25] D. Saverino, “Hyper-immune/convalescent plasma: an old option and a valid strategy for treatment of COVID-19?,” *Minerva Med*, vol. 111, no. 4, Oct. 2020, doi: 10.23736/S0026-4806.20.06616-1.
- [26] J. C. Fischer *et al.*, “The role of passive immunization in the age of SARS-CoV-2: an update,” *Eur J Med Res*, vol. 25, no. 1, p. 16, Dec. 2020, doi: 10.1186/s40001-020-00414-5.
- [27] M. Rojas *et al.*, “Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action,” *Autoimmun Rev*, vol. 19, no. 7, p. 102554, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
- [28] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

- [29] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China,” *JAMA*, vol. 323, no. 13, p. 1239, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [30] J. Abraham, “Passive antibody therapy in COVID-19,” *Nat Rev Immunol*, vol. 20, no. 7, pp. 401–403, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0365-7.
- [31] A. Casadevall and L. Pirofski, “The convalescent sera option for containing COVID-19,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, no. 4, pp. 1545–1548, Mar. 2020, doi: 10.1172/JCI138003.
- [32] FDA, “Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma,” <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
- [33] J. Epstein and T. Burnouf, “Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma,” *Vox Sang*, vol. 115, no. 6, pp. 485–487, Aug. 2020, doi: 10.1111/vox.12939.
- [34] J. H. Tanne, “Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients,” *BMJ*, p. m1256, Mar. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1256.
- [35] D. Kardos *et al.*, “Investigation of Cytokine Changes in Osteoarthritic Knee Joint Tissues in Response to Hyperacute Serum Treatment,” *Cells*, vol. 8, no. 8, p. 824, Aug. 2019, doi: 10.3390/cells8080824.
- [36] M. Simon *et al.*, “The Effects of Hyperacute Serum on the Elements of the Human Subchondral Bone Marrow Niche,” *Stem Cells Int*, vol. 2018, pp. 1–12, Apr. 2018, doi: 10.1155/2018/4854619.
- [37] M. Rojas *et al.*, “Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action,” *Autoimmun Rev*, vol. 19, no. 7, p. 102554, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
- [38] J. Pallesen *et al.*, “Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, no. 35, Aug. 2017, doi: 10.1073/pnas.1707304114.
- [39] H. Wang *et al.*, “SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway,” *Cell Res*, vol. 18, no. 2, pp. 290–301, Feb. 2008, doi: 10.1038/cr.2008.15.
- [40] M. Letko, A. Marzi, and V. Munster, “Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses,” *Nat Microbiol*, vol. 5, no. 4, pp. 562–569, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- [41] M. A. Tortorici and D. Veessler, “Structural insights into coronavirus entry,” 2019, pp. 93–116. doi: 10.1016/bs.aivir.2019.08.002.
- [42] D. Wrapp *et al.*, “Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation,” *Science (1979)*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260–1263, Mar. 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [43] B. Mizrahi *et al.*, “Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine,” *Nat Commun*, vol. 12, no. 1, p. 6379, Nov. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-26672-3.
- [44] Y. Goldberg *et al.*, “Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel,” *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 24, p. e85, Dec. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2114228.

- [45] H. Chemaitelly *et al.*, “Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar,” *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 24, p. e83, Dec. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2114114.
- [46] S. Xia *et al.*, “Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial,” *Lancet Infect Dis*, vol. 21, no. 1, pp. 39–51, Jan. 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
- [47] K. J. Ewer *et al.*, “T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial,” *Nat Med*, vol. 27, no. 2, pp. 270–278, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41591-020-01194-5.
- [48] P. M. Folegatti *et al.*, “Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10249, pp. 467–478, Aug. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- [49] D. Y. Logunov *et al.*, “Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10255, pp. 887–897, Sep. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- [50] M. Shrotri *et al.*, “Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1,” *The Lancet*, vol. 398, no. 10298, pp. 385–387, Jul. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01642-1.
- [51] A. T. Widge *et al.*, “Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination,” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 1, pp. 80–82, Jan. 2021, doi: 10.1056/NEJMc2032195.
- [52] L. A. Jackson *et al.*, “An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report,” *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 20, pp. 1920–1931, Nov. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
- [53] B. Doroftei, A. Ciobica, O.-D. Ilie, R. Maftai, and C. Ilea, “Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines,” *Diagnostics*, vol. 11, no. 4, p. 579, Mar. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11040579.
- [54] S. Shanmugasundaram and J. You, “Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection,” *Viruses*, vol. 9, no. 8, p. 229, Aug. 2017, doi: 10.3390/v9080229.
- [55] K. Xu, L. Dai, and G. F. Gao, “Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: a summary of data published by 21 May 2021,” *Int Immunol*, vol. 33, no. 10, pp. 529–540, Sep. 2021, doi: 10.1093/intimm/dxab061.
- [56] D. Hamami, R. Cameron, K. G. Pollock, and C. Shankland, “Waning Immunity Is Associated with Periodic Large Outbreaks of Mumps: A Mathematical Modeling Study of Scottish Data,” *Front Physiol*, vol. 8, Apr. 2017, doi: 10.3389/fphys.2017.00233.
- [57] N. Andrews *et al.*, “Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines,” *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 4, pp. 340–350, Jan. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2115481.
- [58] V. M. Corman *et al.*, “Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR,” *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 3, Jan. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [59] A. E. Iglesias Molli, M. F. Bergonzi, M. P. Spalvieri, M. A. Linari, G. D. Frechtel, and G. E. Cerrone, “Relationship between the IL-1 β serum concentration, mRNA

- levels and rs16944 genotype in the hyperglycemic normalization of T2D patients,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 9985, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-66751-x.
- [60] O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz, and P. Ciragil, “Serum Levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity,” *Mediators Inflamm*, vol. 2005, no. 5, pp. 273–279, 2005, doi: 10.1155/MI.2005.273.
- [61] B. Gualano *et al.*, “High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil,” *Br J Sports Med*, vol. 56, no. 18, pp. 1004–1007, Sep. 2022, doi: 10.1136/bjsports-2021-104431.
- [62] M. Ambrus *et al.*, “Professional Athletes Maintain High TNF-Alpha or IFN-Gamma Related Inflammatory Status after Recovering from COVID-19 Infection without Developing a Neutralizing Antibody Response,” *Sports*, vol. 11, no. 5, p. 97, Apr. 2023, doi: 10.3390/sports11050097.
- [63] K.-D. Kim, I. Hwang, K. B. Ku, S. Lee, S.-J. Kim, and C. Kim, “Progress and Challenges in the Development of COVID-19 Vaccines and Current Understanding of SARS-CoV-2- Specific Immune Responses,” *J Microbiol Biotechnol*, vol. 30, no. 8, pp. 1109–1115, Aug. 2020, doi: 10.4014/jmb.2006.06006.
- [64] G. di Mauro, C. Scavone, C. Rafaniello, F. Rossi, and A. Capuano, “SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment,” *Int Immunopharmacol*, vol. 84, p. 106519, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106519.
- [65] N. Post *et al.*, “Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review,” *PLoS One*, vol. 15, no. 12, p. e0244126, Dec. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0244126.
- [66] E. Fodor *et al.*, “Comparison of immune activation of the COVID vaccines: ChAdOx1, BNT162b2, mRNA-1273, BBIBP-CorV, and Gam-COVID-Vac from serological human samples in Hungary showed higher protection after mRNA-based immunization,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 26, no. 14, pp. 5297–5306, Jul. 2022, doi: 10.26355/eurrev_202207_29321.
- [67] L. Bao, J. Park, B. Qin, and B. Kim, “Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG antibodies detection using a patch sensor containing porous microneedles and a paper-based immunoassay,” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, p. 10693, Jul. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-14725-6.
- [68] R. Mendoza *et al.*, “Correlation of Automated Chemiluminescent Method with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Antibody Titers in Convalescent COVID-19 Plasma Samples: Development of Rapid, Cost-Effective Semi-Quantitative Diagnostic Methods,” *J Blood Med*, vol. Volume 12, pp. 157–164, Mar. 2021, doi: 10.2147/JBM.S296730.
- [69] W. Zhou *et al.*, “The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19,” *J Med Virol*, vol. 93, no. 2, pp. 924–933, Feb. 2021, doi: 10.1002/jmv.26353.
- [70] G. Á. Fülöp *et al.*, “A Case Series of SARS-CoV-2 Reinfection in Elite Athletes,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, no. 21, p. 13798, Oct. 2022, doi: 10.3390/ijerph192113798.

- [71] A. Addetia *et al.*, “Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate,” *J Clin Microbiol*, vol. 58, no. 11, Oct. 2020, doi: 10.1128/JCM.02107-20.
- [72] C. Zanza *et al.*, “Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy,” *Medicina (B Aires)*, vol. 58, no. 2, p. 144, Jan. 2022, doi: 10.3390/medicina58020144.
- [73] A. M. Horspool *et al.*, “Interplay of Antibody and Cytokine Production Reveals CXCL13 as a Potential Novel Biomarker of Lethal SARS-CoV-2 Infection,” *mSphere*, vol. 6, no. 1, Feb. 2021, doi: 10.1128/mSphere.01324-20.
- [74] I. Olmos Calvo *et al.*, “Optimization of Lyophilized Hyperacute Serum (HAS) as a Regenerative Therapeutic in Osteoarthritis,” *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 14, p. 7496, Jul. 2021, doi: 10.3390/ijms22147496.
- [75] A. Sziva, Z. Kives, and Z. Szelid, “Return-to-Play Timeline and Recovery Predictors After COVID-19 Infection in Elite Football Players,” *Sports*, vol. 13, no. 5, p. 147, May 2025, doi: 10.3390/sports13050147.
- [76] E. Fodor *et al.*, “Early Transfusion of Convalescent Plasma Improves the Clinical Outcome in Severe SARS-CoV2 Infection,” *Infect Dis Ther*, vol. 11, no. 1, pp. 293–304, Feb. 2022, doi: 10.1007/s40121-021-00514-7.
- [77] L. M. Katz, “(A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19,” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 7, pp. 666–668, Feb. 2021, doi: 10.1056/NEJMe2035678.
- [78] P. Bandopadhyay *et al.*, “Nature and Dimensions of Systemic Hyperinflammation and its Attenuation by Convalescent Plasma in Severe COVID-19,” *J Infect Dis*, vol. 224, no. 4, pp. 565–574, Aug. 2021, doi: 10.1093/infdis/jiab010.
- [79] L. Petrone *et al.*, “A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, no. 2, pp. 286.e7–286.e13, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.051.
- [80] T. S. Bonny *et al.*, “Cytokine and Chemokine Levels in Coronavirus Disease 2019 Convalescent Plasma,” *Open Forum Infect Dis*, vol. 8, no. 2, Feb. 2021, doi: 10.1093/ofid/ofaa574.
- [81] E. Petruccioli *et al.*, “Exploratory analysis to identify the best antigen and the best immune biomarkers to study SARS-CoV-2 infection,” *J Transl Med*, vol. 19, no. 1, p. 272, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-02938-8.
- [82] U. Tarantino *et al.*, “Osteosarcopenia and Long-COVID: a dangerous combination,” *Ther Adv Musculoskelet Dis*, vol. 14, p. 1759720X2211304, Jan. 2022, doi: 10.1177/1759720X221130485.
- [83] C. Huang *et al.*, “6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study,” *The Lancet*, vol. 397, no. 10270, pp. 220–232, Jan. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- [84] M. Hallek, K. Adorjan, U. Behrends, G. Ertl, N. Suttorp, and C. Lehmann, “Post-COVID syndrome,” *Dtsch Arztebl Int*, Jan. 2023, doi: 10.3238/arztebl.m2022.0409.
- [85] L. Huang *et al.*, “1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study,” *The Lancet*, vol. 398, no. 10302, pp. 747–758, Aug. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
- [86] A. Nalbandian *et al.*, “Post-acute COVID-19 syndrome,” *Nat Med*, vol. 27, no. 4, pp. 601–615, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.

- [87] C. H. Sudre *et al.*, “Attributes and predictors of long COVID,” *Nat Med*, vol. 27, no. 4, pp. 626–631, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- [88] M. Augustin *et al.*, “Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study,” *The Lancet Regional Health - Europe*, vol. 6, p. 100122, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
- [89] B. Zhang *et al.*, “Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection,” *Chest*, vol. 158, no. 1, pp. e9–e13, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
- [90] R. Sallis *et al.*, “Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients,” *Br J Sports Med*, vol. 55, no. 19, pp. 1099–1105, Oct. 2021, doi: 10.1136/bjsports-2021-104080.
- [91] K. Suzuki *et al.*, “The Potential of Exerkines in Women’s COVID-19: A New Idea for a Better and More Accurate Understanding of the Mechanisms behind Physical Exercise,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, no. 23, p. 15645, Nov. 2022, doi: 10.3390/ijerph192315645.
- [92] W. Wang, C.-Y. Wang, S.-I. Wang, and J. C.-C. Wei, “Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks,” *EClinicalMedicine*, vol. 53, p. 101619, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
- [93] F. Ali-Ahmed, F. Dalgaard, and S. M. Al-Khatib, “Sudden cardiac death in patients with myocarditis: Evaluation, risk stratification, and management,” *Am Heart J*, vol. 220, pp. 29–40, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.007.
- [94] C. J. Daniels *et al.*, “Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection,” *JAMA Cardiol*, vol. 6, no. 9, p. 1078, Sep. 2021, doi: 10.1001/jamacardio.2021.2065.
- [95] L. Szabó *et al.*, “Is cardiac involvement prevalent in highly trained athletes after SARS-CoV-2 infection? A cardiac magnetic resonance study using sex-matched and age-matched controls,” *Br J Sports Med*, vol. 56, no. 10, pp. 553–560, May 2022, doi: 10.1136/bjsports-2021-104576.
- [96] D. Ndwandwe and C. S. Wiysonge, “COVID-19 vaccines,” *Curr Opin Immunol*, vol. 71, pp. 111–116, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.coi.2021.07.003.
- [97] V. P. Chavda *et al.*, “Adenoviral Vector-Based Vaccine Platform for COVID-19: Current Status,” *Vaccines (Basel)*, vol. 11, no. 2, p. 432, Feb. 2023, doi: 10.3390/vaccines11020432.
- [98] R. Tenchov, R. Bird, A. E. Curtze, and Q. Zhou, “Lipid Nanoparticles—From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement,” *ACS Nano*, vol. 15, no. 11, pp. 16982–17015, Nov. 2021, doi: 10.1021/acsnano.1c04996.
- [99] M. A. C. Huergo and N. T. K. Thanh, “Current advances in the detection of COVID-19 and evaluation of the humoral response,” *Analyst*, vol. 146, no. 2, pp. 382–402, 2021, doi: 10.1039/D0AN01686A.
- [100] Z. Szabó *et al.*, “Comparison of virus neutralization activity and results of 10 different anti-SARS-CoV-2 serological tests in COVID-19 recovered plasma donors,” *Pract Lab Med*, vol. 25, p. e00222, May 2021, doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00222.
- [101] L. Dai and G. F. Gao, “Viral targets for vaccines against COVID-19,” *Nat Rev Immunol*, vol. 21, no. 2, pp. 73–82, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41577-020-00480-0.

- [102] M. Shrotri *et al.*, “Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1,” *The Lancet*, vol. 398, no. 10298, pp. 385–387, Jul. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01642-1.
- [103] P. M. Folegatti *et al.*, “Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10249, pp. 467–478, Aug. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- [104] D. Y. Logunov *et al.*, “Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia,” *The Lancet*, vol. 396, no. 10255, pp. 887–897, Sep. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- [105] K. J. Ewer *et al.*, “T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial,” *Nat Med*, vol. 27, no. 2, pp. 270–278, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41591-020-01194-5.
- [106] E. E. Walsh *et al.*, “Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates,” *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 25, pp. 2439–2450, Dec. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
- [107] D. V. Mehrotra *et al.*, “Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 2, pp. 221–228, Feb. 2021, doi: 10.7326/M20-6169.
- [108] D. Y. Logunov *et al.*, “Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia,” *The Lancet*, vol. 397, no. 10275, pp. 671–681, Feb. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- [109] Y. H. Chung, V. Beiss, S. N. Fiering, and N. F. Steinmetz, “COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design,” *ACS Nano*, vol. 14, no. 10, pp. 12522–12537, Oct. 2020, doi: 10.1021/acsnano.0c07197.
- [110] E. Salazar *et al.*, “Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality,” *Am J Pathol*, vol. 190, no. 11, pp. 2290–2303, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001.
- [111] H. ah Yoon *et al.*, “Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in Bronx, NYC,” *JCI Insight*, Jan. 2021, doi: 10.1172/jci.insight.142270.
- [112] S. A. Klassen *et al.*, “The Effect of Convalescent Plasma Therapy on Mortality Among Patients With COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis,” *Mayo Clin Proc*, vol. 96, no. 5, pp. 1262–1275, May 2021, doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.008.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

A doktori témában megjelent eredeti közlemények listája:

- M. Ambrus *et al.*, “Professional Athletes Maintain High TNF-Alpha or IFN-Gamma Related Inflammatory Status after Recovering from COVID-19 Infection without Developing a Neutralizing Antibody Response,” *Sports*, vol. 11, no. 5, p. 97, Apr. 2023, doi: 10.3390/sports11050097. [62]
- E. Fodor *et al.*, “Early Transfusion of Convalescent Plasma Improves the Clinical Outcome in Severe SARS-CoV2 Infection,” *Infect Dis Ther*, vol. 11, no. 1, pp. 293–304, Feb. 2022, doi: 10.1007/s40121-021-00514-7. [76]
- E. Fodor *et al.*, “Comparison of immune activation of the COVID vaccines: ChAdOx1, BNT162b2, mRNA-1273, BBIBP-CorV, and Gam-COVID-Vac from serological human samples in Hungary showed higher protection after mRNA-based immunization.,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 26, no. 14, pp. 5297–5306, Jul. 2022, doi: 10.26355/eurrev_202207_29321.[66]

10. KÖSZÖNETNYILVÁNTÁS

Köszönetemet fejezem ki az összes sportolónak, donornak és minden vizsgált személynek, akik részt vettek a kutatásban.

Köszönöm a Testnevelési Egyetemnek és a Semmelweis Egyetemnek, hogy lehetőséget biztosított a kutatások megvalósításához.

Köszönöm az Országos Vérellátó Szolgálatnak azt a rengeteg munkát, amivel lehetővé tették, hogy a plazmáink nagyon gyorsan beteghez kerülhessenek.

Köszönöm az összes kollégámnak, barátomnak a segítségét.

Köszönöm a bizottság összes tagjának, illetve az opponenseknek, a témavezetőmnek, továbbá a Doktori Iskolának a lehetőséget.

Végül köszönetet mondok édesapámnak, aki nélkül nem lett volna meg a motivációm és a kitartásom, hogy eljussak idáig és nem kevésbé köszönöm édesanyámnak a kitartó, folytonos támogatást.

„A nagyon várt sosem jő el, a nem remélt beteljesül.”