

BARBARA PŁYTYCZ

[HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-3869-500X](https://orcid.org/0000-0002-3869-500X)

Zakład Immunologii Ewolucyjnej, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych,
Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Department of Evolutionary Immunology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University
Gronostajowa 9, 30-397 Kraków, Poland

e-mail: barbara.plytycz@uj.edu.pl

Nagroda Nobla 2023 za wkład w opracowanie szczepionek typu mRNA przeciw Covid-19

Nobel Prize 2023 for contribution to the development of mRNA Covid-19 vaccines

https://doi.org/10.36921/kos.2023_2968

Abstrakt

Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny lub fizjologii przypadła w roku 2023 biochemiczce Katalin Karikó i immunologowi Drew Weissmanowi za opracowanie sposobu modyfikacji nukleozydów budujących nić mRNA w taki sposób, by wprowadzenie jej do komórki nie wywoływało stanu zapalnego, lecz pozwalało na efektywną syntezę zakodowanego w nich białka. Stało się to podstawą do opracowania szczepionek typu mRNA przeciw SARS-CoV-2, które uratowały miliony istot ludzkich przed ciężką chorobą lub śmiercią z powodu COVID-19.

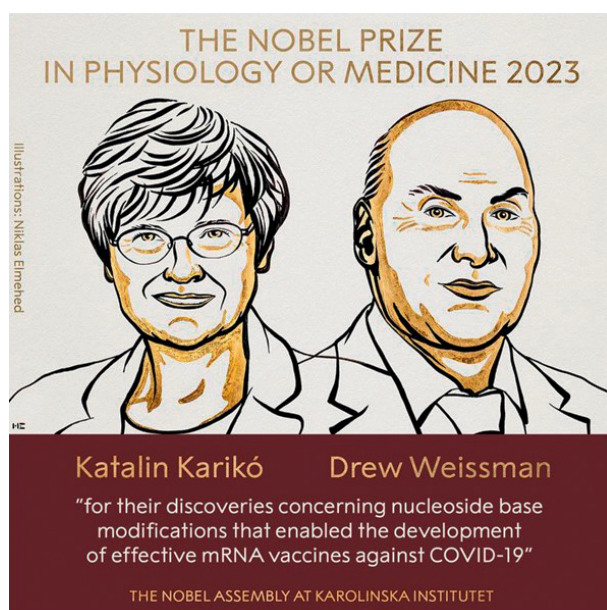
Słowa kluczowe: COVID-19; istota szczepień profilaktycznych; typy szczepionek; osiągnięcie laureatów; Katalin Karikó i Drew Weissmana

Abstract

The 2023 Nobel Prize in Medicine or Physiology was awarded to biochemist Katalin Karikó and immunologist Drew Weissman for developing a way to modify the nucleosides that make up the mRNA strand in such a way that its introduction into the cell does not cause inflammation, but allows for the effective synthesis of the protein encoded in them. This became the basis for the development of mRNA vaccines against SARS-CoV-2, which saved millions of human beings from severe illness or death from COVID-19.

Keywords: COVID-19; the essence of prophylactic vaccination; types of vaccines; achievement of the winners; Katalin Karikó and Drew Weissman

W poniedziałek 2 października 2023 Tomasz Perlmann – przewodniczący komitetu noblowskiego ogłosił, że laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny zostało dwoje uczonych, biochemiczka Katalin Karikó i immunolog Drew Weissman, za odkrycie modyfikacji zasad nukleozydów, które umożliwiły opracowanie skutecznych szczepionek mRNA przeciw COVID-19 (Ryc. 1).



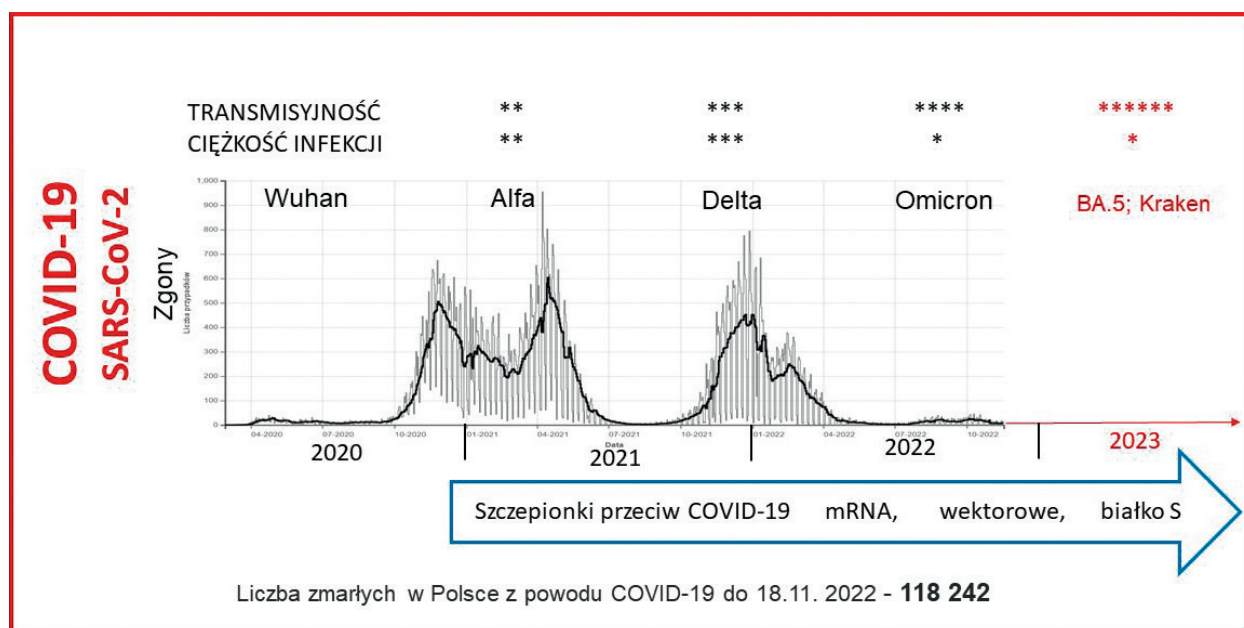
Ryc. 1. Nagroda Nobla 2023 z medycyny przyznana. Nagrodzono prace nad technologią mRNA (medonet.pl) (2 października 2023).

PANDEMIA COVID-19 W POLSCE

Zasługom tegorocznych laureatów przyjrzymy się z perspektywy przebiegu pandemii COVID-19 i wykorzystania szczepionek w Polsce.

Pierwsze przypadki zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2, powodującym ostrą zakaźną chorobę układu oddechowego COVID-19, odnotowano jesienią 2019 roku w chińskiej miejscowości Wuhan. Wirus ten w zastraszającym tempie opanowywał kolejne kontynenty, w związku z czym 11 marca 2020 roku WHO ogłosiła stan pandemii.

W Polsce pierwszego pacjenta z COVID-19 zdiagnozowano 4 marca 2020. Wiosenna fala zakażeń, katastrofalna dla mieszkańców Europy Zachodniej, pochłonęła w Polsce stosunkowo niewiele ofiar dzięki restrykcjom sanitarnym, lecz duża śmiertelność wystąpiła jesienią 2020 i wiosną 2021, gdy dotarł do nas bardziej zakaźny wariant alfa wirusa. Na przełomie roku 2021 i 2022 dominował szybko rozprzestrzeniający się, powodujący bardzo ciężki przebieg choroby i liczne zgony wariant delta, po którym pojawił się najbardziej zakaźny lecz wywołujący łagodne objawy wariant omikron (Duszyński i współaut. 2021; PAU dla Szkół), nadal obecny wśród nas. Do 18 listopada 2022 r. w Polsce zarejestrowano 118 242 zgonów raportowanych do WHO (Pandemia COVID-19 w Polsce), których byłoby znacznie więcej, gdyby nie wprowadzone już 27 grudnia 2020 na terenie całej Unii Europejskiej szczepienia przeciw COVID-19 zabezpieczające przed ciężkim przebie-



Ryc. 2. Fale zgonów z powodu zdiagnozowanych zakażeń wirusem SARS-CoV-2 w latach 2020–2022 (wg Pandemia COVID-19 w Polsce – Wikipedia, wolna encyklopedia, 18.11.2022).

giem choroby (Jankowiak i Trzonkowski 2021; PAU dla SZKÓŁ) (Ryc. 2).

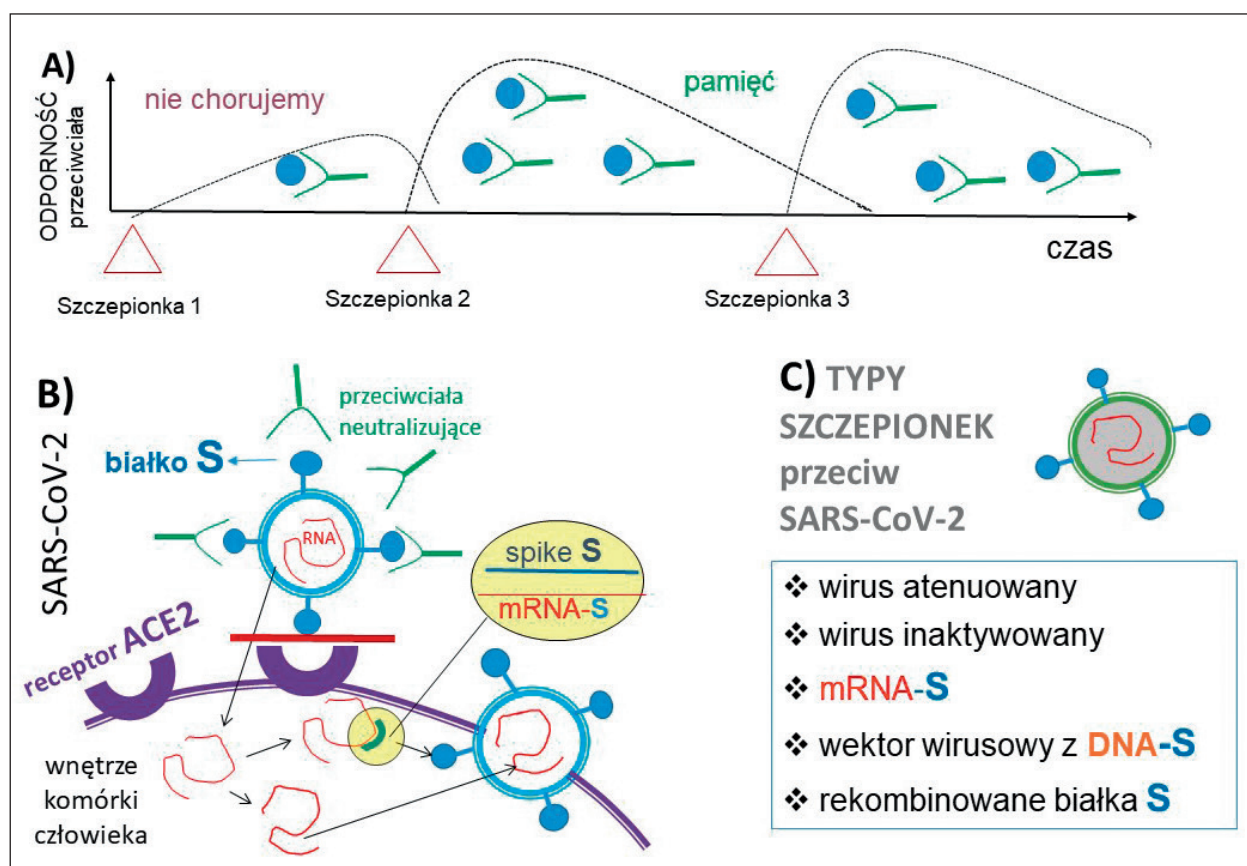
ISTOTA SZCZEPIEŃ PROFILAKTYCZNYCH

Istotą szczepień profilaktycznych jest wprowadzenie do organizmu zarazka w formie nieszkodliwej, by zaprezentować układowi odpornościowemu biorcy antygeny patogenu uruchamiające wysoce swoistą odporność z udziałem limfocytów i przeciwciał oraz pojawienie się limfocytów pamięci, specyficznych dla danego antygeny. Zazwyczaj po pierwszej dawce szczepionki poziom odporności dość szybko spada i trzeba zastosować dawkę drugą, a nawet kolejne (Ryc. 3A).

Szczepionki przeciw koronawirusowi SARS-CoV-2 wywołującemu COVID-19 wprowadzono na rynek farmaceutyczny bardzo szybko dzięki temu, że spokrewnione z nim koronawirusy, których naturalnym gospodarzem są głównie nietoperze, zidentyfikowano znacznie wcześniej. W roku 2002 był to przenoszony z nietoperzy przez cywety SARS-CoV-1 rozprzestrzeniający się głównie w Azji, a w roku

2012 MERS-CoV przenoszony przez wielbłądy, odpowiedzialny za epidemię na Półwyspie Arabskim. Na bazie tamtych doświadczeń, na przełomie roku 2019 i 2020 bez trudu scharakteryzowano budowę, biologię i jednoniciowe RNA wirusa SARS-CoV-2. Dostaje się on do układu oddechowego człowieka drogą kropelkową i wnika do komórek wyposażonych w receptory ACE2, do których wiążą się białka S kolców (spike) inkrustujące otoczkę wirusa. RNA wirusa w cytoplazmie zakażonej komórki namnaża się, a nici potomne służą za matrycę do budowy białek (w tym białek S) nowych wirionów lub stają się ich materiałem genetycznym zamkniętym w nowej otoczce (Ryc. 3B). Wiriony potomne zakażają następne komórki z receptorami ACE2 po ich związaniu z białkami S wirusa. „Otulenie” (opłaszczenie) białek S przez specyficzne dla nich przeciwciała wyprodukowane przez ludzki układ odpornościowy uniemożliwia ich kontakt z receptorami ACE2 kolejnych komórek, co hamuje rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie człowieka (Ryc. 3B).

Nasunęło to pomysł, by szczepionką przeciw COVID-19 stały się nie tylko tradycyjnie przygotowane całe wirusy SARS-CoV-2, albo atenuowane (czyli osłabione podczas hodowli *in vitro*) lub inaktywo-



Ryc. 3. Istota działania szczepień ochronnych (A); schemat działania SARS-CoV-2 w organizmie człowieka (B); typy szczepionek przeciw COVID-19 (C).

wane (zabite przez utrwalenie, jak to uczyniono na wielką skalę w Chinach, Indii i Rosji), lecz również same białka S tego wirusa. Nowością było, by białka te były syntetyzowane w organizmie zaszczepionego człowieka, po wprowadzeniu jako szczepionki fragmentu materiału genetycznego kodującego białka S wirusa (czyli syntetycznego mRNA-S w odpowiedniej kapsułce lipidowej), albo przeniesienie fragmentu genetycznego kodującego białka S w wektorze wirusowym. Kolejną strategią jest szczepionka zawierająca gotowe rekombinowane białka S wyprodukowane w hodowli *in vitro*, poza organizmem człowieka (Ryc. 3C).

SZCZEPIONKI PRZECIW COVID-19 DOSTĘPNE W POLSCE

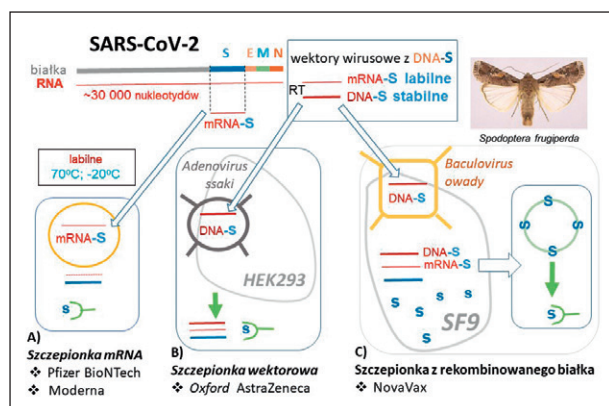
Już w grudniu 2020 w Polsce rozpoczęto dystrybucję szczepionek typu mRNA produkowanych przez firmy Pfizer i BioNTech oraz Moderna (Ryc. 4A). Szczepionki typu mRNA, w całości produkowane *in vitro*, są bardzo labilne; fragmenty nici mRNA kodujące białka S są zamykane w kapsułkach z nanocząsteczek lipidowych i przechowywane w bardzo niskich temperaturach: -70°C (firma Pfizer BioNTech) lub -20°C (Moderna). Tydzień przed użyciem są one przenoszone do lodówek, a dopiero w dniu szczepienia do temperatury pokojowej. Z tego powodu ich dystrybucja byłaby w wielu miejscowościach lub krajach bardzo kłopotliwa. Podane w zastrzyku kapsułki lipidowe z nimi mRNA-S wnikają do cytoplazmy komórek zaszczepionej osoby, gdzie uwalnia się mRNA i rozpoczyna się synteza białek S, indukujących w organizmie człowieka odpowiedź immunologiczną z udziałem przeciwciał anti-S. Te przeciwciała po zakażeniu danej osoby naturalnym wirusem SARS-CoV-2 – otoczą (opłaszczą) białka S jego kolców, uniemożliwiając kontakt z powierzch-

niowymi receptorami ACE2 i wniknięcie do wnętrza komórek.

W wielu krajach, zwłaszcza w lokalizacjach trudno dostępnych, wygodniejsze są szczepionki wektorowe, zawierające DNA-S wirusa SARS-CoV-2 wmontowany do nieszkodliwego dla ludzi adenowirusa szympanśów, metodą opracowaną przez uniwersytet w Oxfordzie we współpracy z firmą Astra Zeneca (Ryc. 4B). W tym przypadku najpierw przepisuje się *in vitro* informację genetyczną z labilnego mRNA-S na bardzo stabilny DNA-S z udziałem enzymu odwrotnej transkryptazy (RT) i wprowadza do otoczki adenowirusa. Takimi konstruktami zakaża się *in vitro* komórki linii HEK293 wyprowadzonej w XX wieku z embrionów człowieka. Hodowla zakażonych komórek, prowadzona na ogromną skalę, jest źródłem szczepionek wektorowych, które można przechowywać w lodówce, są więc łatwiejsze do dystrybucji. Dopiero w organizmie osoby zaszczepionej maszyna komórki ludzkiej dokonuje transkrypcji informacji genetycznej z DNA-S na mRNA-S, a stąd translacji na białka S, uwalniane z „zainfekowanych” komórek zaszczepionego człowieka i indukujące jego odpowiedź immunologiczną z udziałem przeciwciał.

Wektory wirusowe stosuje się również w szczepionkach firmy NovaVax dopuszczonych w Polsce do użytku w roku 2022 (Ryc. 4C). W tym przypadku DNA-S zsyntetyzowane na matrycy mRNA-S z udziałem RT wprowadza się do bakulowirusa atakującego komórki owadów, lecz nie ssaków. Stosuje się tu linię komórkową SF9 wyprowadzoną przed laty z komórek gąsienicy ćmy *Spodoptera frugiperda*. To właśnie w komórkach tej linii następuje transkrypcja informacji z (wprowadzonego wraz z bakulawirusem) DNA-S na mRNA-S i stąd translacja na białka S uwalniane z hodowanych *in vitro* komórek SF9. Pozyskanymi z takiej hodowli białkami S niejako inkrustuje się powierzchnię „banierek” tłuszczowych, i dopiero takie twory trafiają do strzykawki, a stąd do organizmu szczepionego człowieka, w którym białka S indukują odpowiedź immunologiczną z udziałem przeciwciał.

Niestety – pomimo dużego wyboru i dostępności szczepionek – 35,9% Polaków nie skorzystało z ani jednej dawki szczepionki przeciw SARS-CoV-2 do połowy roku 2022 (Lazarus i współaut. 2023). W przypadku każdego typu szczepionki, przeciwciała opłaszczające białka S wirusa SARS-CoV-2 mogą uchronić przed ciężkim zachorowaniem na COVID-19. Wirus ten nadal funkcjonuje i mutuje w organizmach kolejnych gospodarzy, co grozi pojawieniem się jego wysoce zakaźnych wariantów. Nowe formy wariantu omicron uaktywniły się w Polsce w grudniu 2023.



Ryc. 4. Schemat produkcji szczepionek przeciw COVID-19 dostępnych w Polsce.

WKŁAD NOBLISTÓW W OPRACOWANIE SZCZEPIONEK mRNA

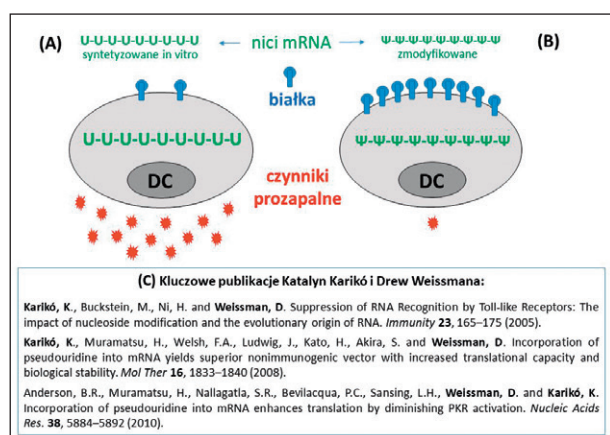
W XX wieku, w dziedzinie immunologii tryumfowały badania wysoce specyficznej odporności człowieka i ssaków laboratoryjnych, stopniowo nabywanej z udziałem limfocytów i przeciwciał, z komponentą pamięci immunologicznej. Dopiero na przełomie wieku XX i XXI część immunologów skoncentrowała się na badaniach obecnej u wszystkich żywych organizmów odporności wrodzonej, niesłusznie (jak się później okazało) nazywanej niespecyficzną.

Jules Hoffman udowodnił, że muszki owocowe *Drosophila melanogaster* z mutacją białek Toll (związanych z rozwojem embrionalnym) giną z powodu zakażeń drożdżowych, a innego typu mutacja powoduje podatność na zakażenia bakteryjne. Bruce Beutler wykrył u myszy podobne białka, odpowiedzialne za reakcję na lipopolisacharyd (LPS) bakterii Gram-ujemnych. Następnie Toll-podobne receptory związane z odpornością wykrywano u kolejnych gatunków zwierząt i roślin i nazwano receptorami TLR (Toll-like receptors), rozpoznającymi ewolucyjnie konserwatywne wzorce molekularne (lipidy, polisacharydy, kwasy nukleinowe i białka) rozmaitych patogenów. Niektóre TLR zlokalizowane są na powierzchni komórek związanych z odpornością, a inne w wakuolach wewnątrzkomórkowych, gdzie wykrywają kwasy nukleinowe strawionych patogenów. Bruce Beutler i Jules Hoffman uhonorowani zostali za to odkrycie Nagrodą Nobla w roku 2011. Do grona tychże laureatów dołączył Ralph Steinman za opisanie (w roku 1973) komórek dendrytycznych kręgowców i badanie ich roli w pośredniczeniu między odpornością wrodzoną a nabytą (Beutler B.A. i współaut. 2011, MLA sty-

le 2011; Dendritic cell, Volczenkov i współaut. 2012). Na przykład komórki dendrytyczne (DC, dendritic cells) zlokalizowane w naskórku (przed laty nazwane komórkami Langerhansa) fagocytyzują i trawią antygeny egzogenne (np. wirusy). Następnie przemieszczają się z krwią lub limfą (przyjmując w tym okresie postać komórek weloniastych) do śledziony lub lokalnych węzłów chłonnych zasiedlonych przez limfocyty, którym DC prezentują odpowiednio przygotowane antygeny. Inicjuje to precyzyjną odpowiedź immunologiczną komórkową lub humoralną, rozwijaną pod nadzorem limfocytów regulujących oba typy odporności oraz pojawienie się limfocytów pamięci.

W takim właśnie dynamicznym okresie rozwoju immunologii, biochemiczka Katalin Karikó (od lat marząca o terapeutycznym zastosowaniu mRNA) i immunolog Drew Weissman (badający komórki dendrytyczne) poznali się w roku 1997 na Uniwersytecie w Pensylwanii (przypadkowo, przy kserokopiarce) i rozpoczęli współpracę naukową. Nici mRNA transkrybowane *in vitro*, opakowane w lipidowe kapsułki, wprowadzali do hodowli DC, co wywoływało uwalnianie przez DC substancji prozapalnych (nic dziwnego, przecież DC mają receptory TLR rozpoznające kwasy nukleinowe!), lecz takiej reakcji nie było po wprowadzeniu do DC mRNA transkrybowanego w sposób naturalny w komórkach ssaczych. Dlaczego? Wiadomo już było, że komórki eukariotyczne syntetyzują kilka rodzajów RNA, w tym mRNA, które w miarę dojrzewania podlegają modyfikacjom, np. metylacji, czego brak w niciach mRNA syntetyzowanych *in vitro*. Przyszłym laureatom nagrody Nobla nasunął się pomysł, by zmodyfikować nici mRNA zsintetyzowane *in vitro* w taki sposób, by je „upodobnić” do nici własnego mRNA komórki, które po wypełnieniu funkcji, jaką jest translacja (czyli biosynteza białka ma matrycy mRNA), jest degradowane nie powodując zapalenia.

Ten cel osiągnięto (Ryc. 5). Niezmodyfikowane nici mRNA wprowadzone do DC indukują uwalnianie substancji prozapalnych (Ryc. 5A), a modyfikacja mRNA, polegająca tu na podmieńnię urydyny (U) przez pseudourydynę (Ψ [psi]) spowodowała wygaszenie syntezy czynników związanych z zapaleniem oraz indukowała biosyntezę białka kodowanego przez ten właśnie odcinek mRNA (Ryc. 5B). Co więcej, wprowadzony zmodyfikowany mRNA był bardziej stabilny, więc produkcja zakodowanego w mRNA białka była wzmocniona, bez wpływu na jego jakość (Karikó i współaut. 2005, 2008; Anderson i współaut. 2010). W przypadku szczepionki przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, mamy do czynienia ze zmodyfikowanym syntetycznym mRNA-S



Ryc. 5. Istota osiągnięcia naukowego Karikó i Weissmana (A) i główne publikacje (B) wskazane przez komitet noblowski.

wirusa wprowadzonym do komórek zaszczipionej osoby, które produkują białka S indukujące syntezę przeciwciał u biorcy szczepionki (por. Ryc. 4).

Opracowano więc genialny sposób nowego typu szczepionek, przedstawiony w trzech kolejnych publikacjach (ryc. 5C), których wprawdzie nie doceniły redakcje czasopism „Nature” i „Science”, ale komitet noblowski posłużył się nimi w uzasadnieniu Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny lub fizjologii 2023 (MLA style 2023, Ryc. 5C).

Już pierwsza publikacja z tego cyklu (z roku 2005) udowadnia precyzję receptorów TLR, które uruchamiają zapalenie pod wpływem egzogennej RNA wirusowej (nie podlegającej metylacji), lecz nie w trakcie degradowania własnego zmodyfikowanego mRNA komórki eukariotycznej po spełnieniu ich roli w translacji. Druga publikacja (z roku 2008) wykazuje, że podmiana urydyny przez pseudourydynę nie tylko hamuje odczyn zapalny, lecz także nasila translację białka na matrycy zmodyfikowanego mRNA bez uszczerbku dla jego jakości, a trzecia publikacja (z roku 2010) rzuca światło na mechanizm tego zjawiska. Regulamin pierwszej z przyznawanych corocznie Nagród Nobla przewiduje przyznanie jej za osiągnięcia albo w dziedzinie medycyny albo fizjologii. Osiągnięcia laureatów z roku 2023 wpisują się w obie te dziedziny.

Pomysł i metodyka wypracowana przez K. Karikó i D. Weissmana były wykorzystywane przy opracowywaniu szczepionek przeciwko wirusowi Zika oraz MERS-CoV. Dzięki doświadczeniu zdobytemu podczas tamtych pandemii możliwe było wyprodukowanie i dystrybucja szczepionek przeciw COVID-19 już kilka miesięcy po zidentyfikowaniu u ludzi koronawirusa SARS-CoV-2. Co ważne uzyskanie szczepionek przeciwko kolejnym jego wariantom będzie jeszcze łatwiejsze. Technologia

ta daje też nadzieję na szczepionki przeciw wirusowi HIV, wymykającemu się dotychczasowym metodom i stwarza też szansę na szybkie opanowanie nowych dla człowieka patogenów odzwierzęcych, które – jak uczą pandemii grypy, AIDS i COVID-19 – mogą zaatakować nasz organizm. Technologia mRNA bez wątpienia będzie też wykorzystywana w terapii genowej (dzięki obniżeniu immunogenności zmodyfikowanego mRNA kodującego pożądane białko) oraz w leczeniu niektórych typów nowotworów, czyli ziści się marzenie Katalin Karikó i Drew Weissmana (Ryc. 6).

BIBLIOGRAFIA

- Anderson B. R., Muramatsu H., Nallagatla S. R., Bevilacqua P. C., Sansing L. H. i współaut., 2010. *Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation*. Nucleic Acids Res. 38, 5884–5892.
- Beutler B. A., Hoffmann J. A., Steinman R. M., 2011. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/popular-information/>
- Dendritic cell https://en.wikipedia.org/wiki/Dendritic_cell (25.10.2023)
- Duszyński J., Afelt A., Kossowska M., Ocgab-Maciecinek A., Owczuk R., i współaut., 2021. *Kroniki pandemii lata 2020–2021*. Academia. Magazyn Polskiej Akademii Nauk 4/68/2021.
- Jankowiak M., Trzonkowski P., 2021. *Szczepienia ochronne – dlaczego są ważne?* Kosmos 2021. Tom 70, Numer 3 (332), 451–457.
- Karikó K., Buckstein M., Ni H. i Weissman D., 2005. *Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of nucleoside modification*



A) Katalin Karikó to biochemiczka węgiersko-amerykańska. Urodziła się w roku 1955 na Węgrzech w miejscowości Szolok. Licencjat z biologii (1978) i doktorat z biochemii (1982) uzyskała na Uniwersytecie w Szeged, a podoktorskie badania prowadziła w Instytucie Biochemii Centrum Badań Biologicznych na Węgrzech. W roku 1985 przeniosła się do Stanów Zjednoczonych, gdzie pracowała w Temple University, następnie w Uniwersytecie w Pensylwanii, wreszcie w firmie BioNTech. W roku 2021 otrzymała doktorat honorowy Uniwersytetu w Szeged, a w roku 2023 profesurę tego uniwersytetu oraz Krzyż Wielki Orderu Węgierskiego Świętego Stefana. (https://en.wikipedia.org/wiki/Katalin_Karik%C3%B3; 13.10.2023).

B) Drew Weissman to amerykański biolog molekularny. Urodził się w roku 1959 w Lexington w stanie Massachusetts. Licencjat i magisterium z biochemii i enzymologii uzyskał na Uniwersytecie w Brandeis (1981), a doktorat (M.D. i Ph.D.) z immunologii i mikrobiologii na Uniwersytecie w Bostonie (1987). Następnie był rezydentem w szpitalu klinicznym w Bostonie i stypendystą w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH), gdzie pracował pod kierunkiem Antoniego Fauci. Z Uniwersytetem w Pensylwanii związał się w roku 1997 badając odporność wrodzoną organizmu, a obecnie jako profesor kieruje grupą zajmującą się badaniami nad szczepionkami. (https://en.wikipedia.org/wiki/Drew_Weissman; 13.10.2023).

Ryc. 6. Sylwetki laureatów Nagrody Nobla z medycyny lub fizjologii 2023.

SUPLEMENT: PAU dla SZKÓŁ (chronologicznie)

- Popularyzacja wiedzy na temat pandemii COVID-19 i szczepieniach przeciw SARS-CoV-2 w latach 2020–2022. Polska Akademia Umiejętności - PAU dla SZKÓŁ**
- Barbara Płytycz. **AKTUALNOŚCI COVID-19, Fale pandemii w Europie i nadzieje na szczepionki**. 16 grudnia 2020.
- Barbara Płytycz. **SKĄD SIĘ BIORĄ PANDEMIE I JAK Z NIMI WALCZYĆ?** 26 stycznia 2021
- Barbara Płytycz. **AKTUALNOŚCI COVID-19, Szczepionki mRNA**. 27 stycznia 2021.
- Barbara Płytycz. **AKTUALNOŚCI COVID-19, Trzecia fala, szczepienia w toku, warianty wirusa**. 24 marca 2021.
- Piotr Trzonkowski. **CZY WARTO SIĘ SZCZEPIĆ? Ważne pytania i krótkie odpowiedzi**. Płkink na Zdrowie. Gdański Uniwersytet Medyczny (2021).
- Barbara Płytycz. **O pochodzeniu SARS-CoV-2**. PAUza Akademicka, numer 561, 10 czerwca 2021
- Barbara Płytycz. 2021. **Ewolucja koronawirusa SARS-CoV-2 a skuteczność szczepionek przeciw COVID-19 (z addendum o pochodzeniu SARS-CoV-2)**. Wszechświat 122 (4-6): 104-117.
- Barbara Płytycz. **Antyszczepionkowcy wspomagają koronawirusa SARS-CoV-2**. PAUza Akademicka, numer 581-582, 23–30 grudnia 2021
- Barbara Płytycz. 2021. **Aktualności COVID-19 - wariant Delta groźny dla niezaszczepionych (z postscriptum o wariantcie omikron i fałszywych certyfikatach)**. Wszechświat 122, (10-12).
- Jolanta B. Zawilska, Katarzyna Kuczyńska. 2022. **Leki stosowane w COVID-19: wczoraj, dziś, jutro**. Wszechświat 123 (7-9).

Ryc. 7. Suplement. PAU dla SZKÓŁ (chronologicznie)

- and the evolutionary origin of RNA*. Immunity 23, 165–175.
- Karikó K., Muramatsu H., Welsh F.A., Ludwig J., Kato H. i współaut., 2008. *Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability*. Mol. Ther. 16, 1833–1840.
- Lazarus J. V., Wyka K., White T. M., Picchio C. A., Gostin L. O. i współaut., 2023. *A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022*. Nat. Med. 29, 366–375. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02185-4>. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02185-4>
- MLA style: Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Tue. 10 Oct 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/press-release/>
- MLA style: Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Fri. 6 Oct 2023. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
- Pandemia COVID-19 w Polsce – Wikipedia, wolna encyklopedia (18.11.2022)
- PAU dla SZKÓŁ. <https://pau.krakow.pl/index.php/pl/platforma-wymiany-naukowej-pau/pau-dla-szkol> (Suplement)
- Volchenkov R, Sprater F, Vogelsang P, Appel S., 2012. *The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine*. Scand. J. Immunol. Jan; 75(1):1-4. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02663.x. PMID: 22053831.

