

Védőoltások a Covid-19-pandémia ellen

FALUS ANDRÁS, SZEKANECZ ZOLTÁN

VACCINES AGAINST COVID-19 PANDEMIC

A gyorsan terjedő SARS-CoV-2 légzőszervi vírus súlyos következményekkel járó járványt okozott az egész világon. Az egészségügyi hatások mellett a globális gazdasági károk ma még felmérhetetlenek. A világjárvány ugyanakkor soha nem látott tudományos kutatások sorát indította el, többek között a védőoltások kidolgozása terén. A cikk a vakcinákról, az immunmemóriáról és az egyes felvetődő klinikai hatásokról szóló aktuális információkat foglalja össze.

The rapidly spreading SARS-CoV2 respiratory virus has evoked an epidemic with serious aftermath around the world. In addition to the health effects, the global economic damage is actually unpredictable. At the same time, the pandemic has launched a series of unprecedented collaborative scientific research, including the development of vaccines. This study summarizes up-to-date information on vaccines, immune memory, and some emerging clinical effects.

Covid-19, SARS-CoV-2, védőoltás

Covid-19, SARS-CoV-2, vaccine

prof. dr. FALUS András (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet/Semmelweis University, Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: afalus@gmail.com
dr. SZEKANECZ Zoltán: Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék/University of Debrecen, Department of Internal Medicine, Rheumatology, Debrecen

Érkezett: 2021. január 21. Elfogadva: 2021. január 31.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.002>

A SARS-CoV-2 sosem látott nagy virulenciájával 2020 februárjától világjárványt idézett elő. A pandémia, főleg az idősebb krónikus betegek jelentős arányú mortalitásával, érthető ijedtséget okozott és okoz most is, 2021 elején (1). Közel 100 millió fertőzöttről és 2 milliót meghaladó halálos áldozatról tudunk a nemzetközileg naponta frissített internetes webhelyeket felkeresve (például <https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Egyértelmű nemzetközi egyetértés tapasztalható abban, hogy csak a vírusellenes védőoltások fogják azt a populációs védettséget biztosítani, amely elejét veszi a további tömeges fertőzésnek és megbetegedésnek. E sorok írása idején, 2021 januárjában, a hírügynökségek arról számolnak be, hogy több mint 90 védőoltás van már a klinikai kipróbálás különböző stádiumaiban, közülük hármat már az európai és amerikai gyógyszer-engedélyezési hatóság is széles körű

felhasználásra javasolt (<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>).

Az immunválasz sémája

Amikor antigéningerek érik a szervezetet, az adott antigénekre a természetes immunitás nyomán az antigénbemutató sejtek hatékony közreműködésével specifikus lymphocyta klónok aktiválódnak, elszaporodnak, és létrejön az immunválasz. A szerzett immunitás során nemcsak gyorsan ható és viszonylag rövid életű („effektor”) sejtek hada keletkezik, hanem kisebb számban ugyan, de az antigénre specifikus, hosszú életű immunmemória-sejtek is. Ez egy jellegzetes aszimmetrikus változás, az immunmemória-sejtek nemcsak életidejükben, de méretükben is különböznek, kisebbek.

1. táblázat. Egyes ma ismert SARS-CoV-2 vakcinák fejlesztése és forrása

Stratégia	Klinikai fázis	Hány oltást javasol	Cég
mRNS	elfogadva	2	Pfizer-BioNTech (USA-Németország), BNT-162b2
mRNS	elfogadva	2	Moderna (USA) mRNA-1273
vírusvektor	elfogadva	2	AstraZeneca (Svédország-Anglia), AZA-1222 ChAd5-CoV
vírusvektor	fázis 2/3	2	Gamaleya Sputnik V (Oroszország), Gam-Covid-Vac, Ad26-Ad5
vírusvektor	fázis 2/3	1 vagy 2	Janssen J&J (USA), Ad26.COV2.S
vírusvektor	fázis 2/3	2	CanSino (Kína), Ad5-nCoV (CONVIDECIA)
inaktivált vírus	fázis 2/3		Sinopharm (Kína)
fehérjealegység	fázis 2/3	2	Novavax (USA), NVX-CoV2373
fehérjealegység	fázis 2/3		Vaxxinity (USA), UB-612
rekombináns fehérje	fázis 2		Medigen (Tajvan)
inaktivált vírus		?	SinoVac (Kína)
inaktivált vírus	fázis 3	3	Bharat Biotech (India)
mRNS	fázis 2/3	2	CureVac (Németország), CVnCoV
DNS-vektor	fázis 2/3	2	Inovio (USA)
DNS-vektor	fázis 2/3	2	Osaka/Takara (Japán), AG0302-COVID19
DNS-vektor	fázis 3	4	ZyDus Cadila (India), ZyCoV-D

Az immunrendszer emlékszik a már „látott” antigénre, annak másodszori, harmadik, többedik érkezése gyorsabb, és hatékonyabb immunválaszt eredményez.

Immunmemória

Az immunmemória ma még sok szempontból nem minden molekuláris részletében feltárt epigenetikai folyamat, de nyilvánvaló, hogy memóriája révén az immunrendszer működése jelentősen gazdaságosabbá válik.

Az immunmemória kialakulása antigénspecifikus, jellegzetes membránmarkereket kifejező T- és B-memóriasejtek megjelenésével jár, amelyek nyugalmi állapotban sejtciklusuk G0 stádiumában vannak. Az antigén újbóli megjelenése után gyorsan aktiválódva egy részük effektor sejtté, kisebb frakciójuk újra memóriasejtté differenciálódik. A T- és B-sejtes immunmemória között jelentős a mennyiségi és minőségi különbség, de ami közös bennük az, hogy minden immunológiai aktiváció során a megfelelő gyors, végrehajtó lymphocytasejtek (például ellenanyag-termelő plazmasejt, citotoxikus T-sejt, citokineket termelő segítő T-sejt) mellett mindig hosszú életű lymphocyták is kialakulnak, amelyek elvonulva akár egy „félreeső” nyirokcsomóba, ott akár évekig készek az újabb antigénreceptoruknak megfelelő antigénlátogató általi reaktivációra. Jelentős szerepet kapnak a folyamatban a follicularis dendritikus sejtek is, amelyek viszonylag igen hosszú ideig „éber”

(vagy inkább éber) tartják a memória-B-sejteket. Elképzelhető, hogy az idiotípus antigéneknek is van szerepük az „éberléti állapot” fenntartásában egy hálózatos endogén aktiváció („internal image”) révén.

A védőoltások célja: immunmemória előállítása

Az aktívan előidézett, irányított immunizáció, vagyis a vakcináció mesterségesen idéz elő hosszán tartó, eredményes immunválaszt biztosító immunmemóriát (2). A vakcinákat olyan körülmények között adják, hogy az antigéninger elhúzódó és hosszán tartó legyen. Ez az eredményes és jól működő immunemlékezés kialakításának, a védőoltásoknak, a vakcinációnak a tényleges célja. Így egy új, vagy ismétlődő fertőzés egy éber, könnyen aktiválható immunrendszert talál, amely aktiválódása nyomán gyorsan és eredményesen győzi le a betolakodót.

A védőoltások hatalmas szolgálatot tettek és tesznek az emberiségnek. Vakcinák hatására tűnt el a Földről a fekete himlő, a vakcinák (Salk, Sabin) védenek meg a járványos gyermekbénulás (poliomyelitis) életen át tartó súlyos betegségétől, és többek között a kanyarótól, a mumpsztól, a rózsahimlőtől és az évenként más-más felszíni antigénnel megjelenő influenzától is. Egyre több rákellenes védőoltás is létezik, ilyen a méhnyakrák, illetve terjedése miatt a here- és péniszrák, sőt a fej-nyak rákok okaként ismert emberi papillomavírus (HPV) elleni oltás.

E sorok írói nemcsak tévedésnek, hanem súlyos felelőtlenségnek tartják az oltásellenesség minden formáját, mert ez a különböző okokból megjelenő magatartás sokszor demagóg, és tényszerűen valótlan propagandájuk révén megbocsáthatatlan vétek az emberiség egészsége ellen.

A SARS-CoV-2 elleni vakcina előállítás

Ma már, elsősorban a korszerű biotechnológia, informatika és mesterséges intelligenciák segítségével, legalább négyféle vakcinafejlesztési stratégiával próbálkoznak, ezen belül több megoldás is létezik (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-current-eu-eea-uk-plans-covid-19-vaccines>). A leginkább hagyományos módszer legyengített, élő vírusokat vagy elölt, tehát fertőzőképtelen víruspartikulákat használ oltóanyagként. Egy másik út a vírus felszínéről izolált fehérjéket (így a tüskefehérjéket) használ az immunizálás során. Egy úgynevezett „harmadik generációs” eljárásnál igazoltan nem patogén, replikációra képtelen vírusvektorok genetikai anyagába viszik be a megtermelendő fehérjének (Spike = tüskefehérjének) megfelelő géndarabot. A legújabb, „negyedik” generációs eljárás során magát a tüskefehérjét kódoló messenger RNS-t önmagában, egy lipidmembrán által határolt nanopartikulába csomagolva juttatják a szervezetbe. A gazdaszervezet sejtjei az mRNS-kód alapján megszintetizálják a tüskefehérjéket, amelyek az immunválasz során kiváltják a hosszú távú védelmet okozó immunmemóriát.

A SARS-CoV-2 vírus ellen fejlesztett vakcinák

Az 1. táblázat a jelenleg ismert információk alapján azokat a védőoltásokat mutatja be, amelyek vagy már klinikai felhasználásra egyes nemzetközi engedélyező hatóság Európai Gyógyszer-

ügynökség (EMA), Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet (FDA) által elfogadottak, vagy legalább a klinikai 2., átmeneti 2/3, vagy klinikai 3. fázisban vannak. A jelen írás 2021 januárjában készült, tehát, ismerve a vakcinafejlesztés gyorsuló ütemét, valószínűleg a cikk megjelenéséig e tekintetben az információ frissítésre szorul. Állandó, naponta frissített helyzetjelentések állnak rendelkezésre a következő webhelyen: (<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>). A 2. táblázatban a védőoltások regionális befogadását mutatjuk be.

Passzív immunizálás – vakcinálás lehetősége Covid-19 betegségben

Passzív immunizálás során kívülről juttatják be a megfelelő antitesteket a beteg szervezetébe (3).

Az első eredmények alapján, a Regeneron laboratóriumában a tüskefehérje ellen előállított monoklonális antitestkocktél (casirivimab és imdevimab) megakadályozta a tüneti Covid-19-fertőzést mintegy 400, idősotthonokban élő önkéntesen. Míg a placebo csoport 223 betegből 8-nál Covid-tünetek jelentkeztek és a vírus tesztje pozitív volt, addig az antitestet kapott 186 beteg közül egyiknél sem tapasztalták ezt. Az antitestekkel kezelt önkéntesek szintén kevésbé voltak tünetmentes hordozók a Covid-19-et okozó SARS-CoV-2 vírusban. A placebo csoport 23 önkéntesének pozitív víruseszteje volt, szemben az antitest csoport 10-ével, ami 50%-os csökkenést mutat.

A Regeneron konkurense, az Eli Lilly két antitestje, a bamlanivimab és az etevezimab kombinált terápiája 70%-kal csökkentette a Covid-19 betegek kórházi kezelésének és halálzásának kockázatát. A bamlanivimabot 2020 novemberében engedélyezték sürgősségi alkalmazásra

2. táblázat. SARS-CoV-2 elleni vakcinák biotechnológiai megoldásai és felhasználási régiói

Fejlesztő	Biotechnológia	Befogadási státusz
Pfizer/BioNTech	mRNS	EU, Kanada, USA, Izrael, más országok
Moderna	mRNS	EU, USA, Izrael
Oxford-AstraZeneca	ChAdvírus	sürgősséggel UK, EU, India, más országok
Galameya	Ad26/Ad5	sürgősséggel Oroszország, Belorusszia, más országok
Janssen/J&J	Ad26	
CanSino	Ad5	korlátozottan Kína
Sinopharm	inaktivált	korlátozottan Kína, EAE
SinoVac	inaktivált	Kína, Brazília
Bharat Biotech	inaktivált	korlátozottan India

enyhe vagy közepesen súlyos Covid-19-ben szenvedő, magas kockázatú betegeknek az Amerikai Egyesült Államokban. A vizsgálatok szerint a bamlanivimab önmagában hatékony, vagy azt jósolják, hogy hatásos lesz az összes olyan törzs több mint 99%-ával szemben, amelyet manapság az Amerikai Egyesült Államokban és az Egyesült Királyságban találtak.

Gyakorlati kérdések a SARS-CoV-2 elleni vakcinációval kapcsolatban

E tanulmány írásakor az Európai Unióban (EU) és hazánkban is egyelőre a két mRNS-vakcina alkalmazása engedélyezett. A továbbiakban ezeket az egyszerűség kedvéért „Pfizer-” és „Moderna-” vakcinaként fogjuk említeni. A kézirat lezárása előtt jött a hír, hogy Magyarországon engedélyezik az AstraZeneca- és a Galameya adenovírus-vakcináját. A többi fent említett vakcina alkalmazása reálisan még hosszabb időt vehet igénybe. Mindezek miatt az alábbi szempontok tekintetében egyelőre kizárólag a Pfizer- és a Moderna-vakcinával kapcsolatban rendelkezünk megbízható információkkal.

Immunválasz, védetség, ütemezés és védelem a mutánsok ellen

Elsődleges kérdés, hogy a vakcináció meddig ad védetség. Jelen pillanatban a klinikai vizsgálatok alapján annyi bizonyos, hogy mind a Pfizer-, mind a Moderna-vakcina legalább három hónapig hatékony. Mivel ezeket a védőoltásokat is csak rövid ideje alkalmazzák, később várhatóak a hosszabb távú következtetések publikációi. Indirekt módon következtetni lehet a természetes Covid-19-fertőzés utáni védetségéről. A fertőzést követő antitestválasz 3 hónap után drasztikusan csökken-

ni kezd (3). Angliai, több mint 12 000 egészségügyi dolgozón végzett vizsgálatban viszont a védetség 6 hónapig is eltartott (4). Természetesen a (memória-) sejt immunitás még hosszabb lehet. Egy 188 Covid-19-betegén végzett, 8 hónapig tartó követéses tanulmányban a SARS-CoV-2-specifikus CD4⁺ T-sejt-válasz féleletideje a fertőzés után 3-5 hónap volt, de a betegek 92%-ában még 6 hónap után is detektálható volt a specifikus memória-T-sejt immunválasz (5). A védőoltások közül a Pfizer-vakcina esetében

3-3,5-szer erősebb humorális immunválasz alakul ki, mint a spontán fertőzés során (6), így feltehetően a fertőzés után kialakuló jóval hosszabb védetség. A Moderna-vakcina esetében is igazolódott, hogy az antitestválasz 119 nap után is magas marad, így a védetség biztosan hosszabb 4 hónapnál (7).

Az ütemezés tekintetében két alapvető kérdés vetődik fel. Egyrészt, hogy mennyire fontos a két oltás közti időtávolságot tartani, másrészt hogyan és mikor kell oltani Covid-19 betegségen átesett vagy PCR-pozitív egyéneket. A Pfizer-vakcina esetében 21 (6), a Moderna oltóanyagánál 28 nap ajánlott a két oltás között (7). Azért fontos ezt betartani, mert a klinikai vizsgálatok ilyen protokoll szerint történtek. Mindkét oltóanyag esetében van adat hosszabb időközre is, de a klinikai vizsgálatokban a betegek túlnyomó részét 21, illetve 28 napos szünettel oltották (6, 7). Így nem biztos, hogy hosszabb oltási időköz esetén is ugyanolyan hatékony lesz az oltás. Ennek megfelelően az a jó stratégia, ha az első alkalommal oltottak részére mindjárt tartalékolják a második oltást is. Ami pedig a SARS-CoV-2-fertőzésen átesetteket illeti, mint láttuk, a humorális védetség 3-6 hónapig (3, 4), a sejt ennél hosszabb ideig tart (5). Ezen belül oltani tehát, bár nem káros, felesleges. Igazából minden fertőzésen átesettnél érdemes lenne monitorozni a nukleokapszid elleni IgG-választ és elégtelen ellenanyagszint esetén oltani, mert az immunválasz egyénileg nagyon változó. Ezt azonban döntően logisztikai és pénzügyi okokból rutinszerűen nem ajánlják (5).

A SARS-CoV-2-nek legalább kilenc mutánsát fedezték fel. Legismertebb a tüskefehérjében N501Y mutációval rendelkező variáns. Ez gyorsabban terjed a vad típusnál. Amellett, hogy a gyógyszercégek dolgoznak a mutánsok elleni vakcinák kifejlesztésén, például a Pfizer-vakcina esetében kimutatták, hogy e mutáns ellen is megfelelő védetséget alakít ki (8).

Speciális betegcsoportok és állapotok

A vakcináció kapcsán, nem foglalkozva az oltást teljesen megtagadókkal, egészségesebben nem merül fel komolyabb probléma. Egyedül az oltóanyag komponensei, például a Pfizer-vakcina esetén a polietilén-glikol elleni ismert allergia az abszolút ellenjavallat (9, 10). Korábbi, más ágens (például védőoltás, gyógyszer, élelmiszer) bevitelét követő anafilaxia nem jelent ellenjavallatot, de ez esetben a védőoltást biztonságos, ellenőrzött környezetben kell beadni (9, 10). Bár a Covid-19-vakcinák mellett valamelyest gyakoribb az anafilaxia, mint az influenzaoltások esetén,

A legújabb eljárás során magát a tüskefehérjét kódoló messenger RNS-t juttatják be a szervezetbe.

vagy például az Amerikai Egyesült Államok lakosságának összes oltási statisztikáját tekintve (9), de ezekben a populációkban betegek is vannak. Mint azt a norvég gyógyszerügynökség is jelentette (11), idős betegekben, különösen szociális otthonokban, ahol egyébként is igen magas a halálozás, gyakrabban figyeltek meg fatális szövdményeket a Covid-19-vakcináció kapcsán.

A legtöbb kérdés az autoimmun-gyulladásos betegek és a különböző immunszuppresszív szerekkel kezelték kapcsán merült fel. A szisztémás autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórképek (arthritisek, lupus stb.) vonatkozásában az Európai Reumaliga (EULAR) adott ki állásfoglalást, beleértve a leggyakrabban elhangzó kérdésekre adott válaszokat is. Ennek megfelelően minden betegnek javasolják az EU-ban engedélyezett bármelyik oltást. Ugyanez vonatkozik a kortikoszteroidokra, methotrexatra (MTX) és a legtöbb célzott terápiás készítményre. A rituximab kapcsán, mivel ez a szer a B-sejteket gátolva csökkentheti az oltásra adott immunválaszt, a kezelőorvossal való konzultációt és a rituximab beadása után legalább 3 hónap szünet tartását javasolják (12). Ez az ajánlás kiterjeszhető a nem reumatológiai autoimmun betegekre is. A sclerosis multiplex (SM) kapcsán a Magyar Sclerosis Multiplexes Betege-

kért Alapítvány (MSMBA) fogalmazott meg hasonló szemléletű állásfoglalást (13). Hasonlóan ajánlják a védőoltást gyulladásoos bélbetegségben (14), psoriasisban (15), coeliakiában (16), autoimmun pajzsmirigybetegségekben (17) szenvedő betegeknek, illetve betegségekre biológiai gyógyszerrel kapóknak is. Az immunhiányos betegek kapcsán a splenectomizált betegek oltását kifejezetten ajánlják a brit hematológusok (18). A nem immunpatogenezisű kórképekre vonatkozóan a védőoltás biztonságos és ajánlott pszichiátriai betegekben is (19).

Humán reprodukciós kérdéseket illetően, az mRNA-vakcinák várandósok és szoptató anyáknak nem adhatók, mert az eddigi klinikai vizsgálatokból ezeket a személyeket kizárták, így nem rendelkezünk megfelelő tapasztalattal (10). Ugyancsak kevés az adat a vakcinák fertilitásra gyakorolt hatásáról, mindenesetre biopsziás mintákkal igazolták, hogy a herében magas ACE2-expresszió van, és maga a vírus okoz infertilitást (20), a vakcina valószínűleg nem.

Végül speciális kérdés a sportolók oltása. A Covid-19-vakcina esetében még nem rendelkezünk adattal, de a korábbi összefoglaló elemzések azt mutatták, hogy a sport és a fizikai aktivitás javítja a vakcinára adott immunválaszt (21).

Irodalom

1. <https://covid19.who.int>.
2. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
3. Wang Y, Li J, Li H, Lei P, Shen G, Yang C. Persistence of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;90:107271. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107271>
4. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>
5. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abc4063>
6. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586(7830):589-93. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
7. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(1):80-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2032195>
8. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>
9. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>.
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf.
11. <https://legemiddelverket.no/nyheter/covid-19-vaccination-associated-with-deaths-in-elderly-people-who-are-frail>.
12. https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm.
13. <https://www.msmba.hu/az-orvostarsasag-ajanlasi-a-covid-19-vedooltasrol-sm-betegeknek/>.
14. <https://crohnsandcolitis.org.uk/news/latest-coronavirus-vaccine-for-people-with-crohns-or-colitis>.
15. <https://www.psoriasisCouncil.org/blog/IPC-Statement-on-SARS-CoV-2-Vaccines-and-Psoriasis.htm>.
16. https://www.theliacsociety.org/sscd_news.
17. <https://www.btf-thyroid.org/covid-19-and-vaccines>.
18. https://b-s-h.org.uk/media/18292/covid19-bsh-guidance-on-splenectomy-v2-final-6-may2020_.pdf.
19. Warren N, Kisely S, Siskind D. Maximizing the uptake of a COVID-19 Vaccine in people with severe mental illness: A public health priority. *JAMA Psychiatry* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4396>
20. Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *World J Mens Health* 2021;39(1):65-74. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200170>
21. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun* 2014;39:33-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.003>