DOI: 10.22122/jims.v38i579.12899 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۵۷۹/هفته‌ی سوم مرداد ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۳ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۵/۲۱

پاسخ‌های ایمنی علیه ویروس‌های خانواده‌ی کرونا و راهبردهای ساخت واکسن

علیرضا عندلیب[۱]

مقاله مروری

چکیده

کرونا ویروس‌های تنفسی پاتوژن‌های بومی حیوانات است که در انسان مجاری تنفسی فوقانی را عفونی می‌نماید. التهاب شدید ریوی ناشی از به هم خوردن تنظیم سیتوکین‌ها در بیماران Severe acute respiratory syndrome (SARS) نظیر افزایش سطح Tumor necrosis factor alpha (TNFα)، پروتئین IPLO، Interleukin-6 (IL-6) و IL-8 در خون است که با عواقب ناخوشایند همراه می‌باشد. لنفوسیت‌های T اجرایی اختصاصی علیه ویروس‌ها، سیتوکین‌های ضروری شامل IL-2، TNFα و Interferon-gamma (IFN-γ) و کموکاین‌های ۹، ۱۰ و ۱۱ (CXCL-9, 10, 11) مولکول‌های سیتوتوکسیک (نظیر پرفورین و گرانزیم B) تولید می‌کند. بیماران مبتلا به مرحله‌ی حاد تنفسی با خانواده‌ی ویروس‌های کرونا با لوکوپنی و لنفوپنی شدید همراه است که در این موارد، کاهش شدید لنفوسیت‌های TCD4 و TCD8 در ۹۰-۸۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود. در وضعیت حاد بستری در بیمارستان، افزایش سیتوکین‌های التهابی IL-2، IL-7، IL-10، Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)، Interferon-γ-inducible protein 10 (IP-10)، Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)، Macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP-1A) و TNFα شباهت زیادی با الگوی طوفان سیتوکینی و لنفوپنی، سپسیس ویرال، التهاب و آسیب ریه و به دنبال آن، عواقب پنومونی، سندرم دیسترس تنفسی حاد، شوک، از دست رفتن عملکرد تنفسی و سایر اعضا و در نهایت، مرگ منجر خواهد شد. چگونگی ایجاد آسیب توسط پاتوژن در افراد، تصویر روشن‌تری برای ایمنولوژیست‌ها فراهم نموده است؛ در حالی که بیشتر افراد آلوده به ویروس، تنها دارای علایم متوسط یا بدون علامت می‌شوند، اما عفونت ویروسی در اقلیتی از مبتلایان عوارض حاد ایجاد می‌نماید. وجود ارتباط در همبستگی بین مصونیت‌بخشی و ایجاد حفاظت دراز مدت ایمنی در افراد بستری با Corona virus disease-19 (COVID-19) راهی برای طراحی واکسن‌های مؤثر و یا راه‌های درمانی مؤثر برای مقابله با شیوع ویروس کرونا باز نموده است.

واژگان کلیدی: کرونا ویروس ۱۹؛ سیتوکین‌ها؛ سیستم ایمنی

ارجاع: عندلیب علیرضا. **پاسخ‌های ایمنی علیه ویروس‌های خانواده‌ی کرونا و راهبردهای ساخت واکسن**. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۷۹): ۴۰۸-۴۱۴.

مقدمه

بررسی مروری نقلی حاضر، جهت تفهیم اطلاعات پایه‌ی ایمنی‌شناسی، گزیده‌های مرتبط و شاخص‌های اصلی مفاهیم پاسخ‌های سیستم ایمنی انسان در ارتباط با Corona virus disease-19 (COVID-19) در Google scholar تا پایان اسفندماه ۱۳۹۸ را به صورت خلاصه بیان می‌کند. راه حل‌های استفاده از واکسن‌ها در تجربیات علمی بعدی، به احتمال زیاد، یکی از راهکارهای حل مشکل خواهد بود.

معرفی ویروس خانواده‌ی کرونا و پاسخ‌های ایمنولوژیک بدن انسان در مقابل آن‌ها

ژنوم کرونا ویروس ۳۱ کیلوبازی و بزرگ‌ترین ویروس دارای RNA تک رشته‌ای است (۱). میزبان ویروس‌های کرونا، سلول‌های انسان و چندین نوع از مهره‌داران هستند که با عفونت‌های گوارشی و تنفسی همراه می‌باشد. کرونا ویروس‌های تنفسی، پاتوژن‌های بومی حیوانات می‌باشند که در انسان، مجاری تنفسی فوقانی را عفونی می‌نمایند (۲). کرونا ویروس‌های انسانی همچون Severe acute respiratory syndrome (SARS) و Middle east respiratory syndrome (MERS) با بیماری شدید تنفسی همراه بوده است (۴-۳) که در افراد مسن یا دچار ضعف سیستم ایمنی، کشنده می‌باشد (۶-۵).

تحقیقات آسیب‌شناسی در بیماران SARS منجر به مرگ و با ادم حاد ریوی، التهاب و اینفیلتراسیون سلولی شدید، اختلال عملکرد

۱- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا عندلیب؛ استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: andalib@med.mui.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

چندین عضو حیاتی بدن، چالش‌های ترومبوآمبولی و سپتیسمی همراه بوده است (۷). نظر بر این است که التهاب شدید ریوی، ناشی از به هم خوردن تنظیم سیتوکین‌ها در بیماران SARS می‌باشد. مانند افزایش سطح Tumor necrosis factor alpha (TNFα)، پروتئین IPLO، Interleukin-6 (IL-6) و IL-8 در خون که به ایجاد عواقب ناخوشایند منجر می‌شود (۷). افزایش سیتوکین‌ها در بدن، ناشی از فعال شدن ماکروفاژها و سایر رده‌های سلولی ایمنی در موضع عفونت و یا به صورت سیستمیک می‌باشد. به علاوه، افزایش سطح اینترفرون نوع I با اختلال در تنظیم عوامل محرک ژن Interferon (IFN) ایجاد می‌گردد (۹-۸). عفونت با MERS-COV در بیماران با عوارضی شبیه سرماخوردگی با پنومونی غیر طبیعی شامل تب، سرفه‌ی خشک و کاهش شدید تنفس (۸) همراه بوده است.

حیوان مدل آزمایشگاهی مؤثر آلوده به SARS-COV افزایش پایه‌ای سیتوکین‌های Tumor necrosis factor alpha (TNFα)، Interleukin-6 (IL-6)، IL-8، Interferon-γ-inducible protein 10 (IP-10)، Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) و کموکاین‌های C-C motif chemokine ligand 3 (CCL-3) و Chemokine ligand-2 (CXCL-2) و CXCL-1 را نشان داده است (۱۰، ۱). شروع پاسخ‌های ایمنی علیه هجوم پاتوژن‌های کرونا (SASR-COV) با شروع عفونت مستقیم اپی‌تلیوم مجاری هوایی همراه است. ابتدا، سلول‌های دندریتیک مستقر در مجاری هوایی ریوی (Long resident respiratory dendritic cells یا rCDs) با آنتی‌ژن‌هایی که از سلول‌های اپی‌تلیال آلوده به ویروس ایجاد می‌شود مقابله می‌کند. پس از آن، سلول‌های DC فعال و آنتی‌ژن‌ها پردازش می‌شوند (Antigen processing) و به گره‌های لنفاوی مجاور (Darning lymph nodes یا DLN) مهاجرت می‌کنند.

در DLNS و rDCsها، آنتی‌ژن پردازش شده را به همراه Major histocompatibility complex (MHC) به لنفوسیت‌های بکر در گردش (Naive circulating T cell) عرضه می‌نماید. پس از اتصال T-cell receptor (TCR) و MHC و القای سیگنال‌های کمکی، سلول T فعال شده به وجود می‌آید و به شدت تکثیر می‌گردد و به محل عفونت مهاجرت می‌نماید (۱۲-۱۱). هنگام عفونت، لنفوسیت‌های T اجرایی اختصاصی علیه ویروس‌ها سیتوکین‌های ضروری شامل IL-2 و TNF-α و IFNγ و کموکاین‌های CXCL-9, 10, 11 و مولکول‌های سیتوتوکسیک (نظیر پرفورین و گرانزیم B) تولید می‌کند (۱۳). سیتوکین‌های اجرایی نظیر IFNγ به طور مستقیم از همانندسازی ویروس ممانعت می‌کند و عرضه‌ی آنتی‌ژن را تقویت می‌کند (۱۴).

کموکاین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های فعال شده باعث مهاجرت سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی به محل عفونت می‌شود تا پاتوژن‌ها را کنترل کند. مولکول‌های سیتوتوکسیک نظیر گرنزیم B به طور مستقیم باعث کشته شدن سلول‌های اپی‌تلیال آلوده به ویروس می‌گردند و به کاهش میزان پاتوژن‌ها کمک می‌کنند (۱۵). این مکانیسم، برای بسیاری از پاتوژن‌های تنفسی انسان شناخته شده است، اما برای عفونت‌های ناشی از کرونا ویروس‌های تنفسی، اطلاعات زیادی برای این مکانیسم وجود ندارد. در حدود ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به مرحله‌ی حاد تنفسی SARS از خانواده‌ی کرونا ویروس‌ها با لکوپنی و لنفوپنی شدید همراه است که در این موارد، کاهش شدید لنفوسیت‌های TCD4 و TCD8 در ۹۰-۸۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود (۱۷-۱۶). در این بیماران، نقص در فعالیت TCD4 و TCD8 با اندازه‌گیری بیان نشانگرهای CD25، CD28 و CD69 اثبات شده است (۱۹-۱۸). عفونت شدید SARS-COV در انسان با تأخیر در ایجاد پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و طولانی شدن زمان عفونت همراه می‌باشد (۲۰).

کرونا ویروس، می‌تواند به آسانی سدهای بین گونه‌ای میزبان، بین بافت‌ها و بین نوع سلول‌ها را تغییر دهد (۲۲-۲۱). تولید IL-6 و سیگنال‌دهی برای فعال شدن کمپلمان و پاسخ IFN و پردازش و عرضه‌ی آنتی‌ژن ویروسی کرونا، هم‌زمان با افزایش تیتر ویروس در ریه‌ها و افزایش تیتر آنتی‌بادی خنثی کننده در مدل موشی (خرمایی) همراه بوده است (۲۳). تولید آنتی‌بادی اختصاصی علیه SARS-COV، پس از عفونت ویروسی در چند روز قابل اندازه‌گیری است، اما IFNهای حاصل از پاسخ ایمنی ذاتی ضد ویروس سلول‌ها در ایجاد عفونت حاد تنفسی به علت SARS-COV در مدل موش خرمایی مشاهده شده است (۲۳)، اما نقش افزایش تولید اجزای کمپلمان در این نوع عفونت‌ها، به خوبی مشخص نشده است. از طرفی، C1-inhibitor (C1INH) و Complement receptor type 1 (CR1) قبل از بهبودی از ویروس یا پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد (۲۴-۲۳).

نتیجه‌ی تحقیقات ایمن‌سازی در مدل موش (خرمایی) با واکسن Recombinant modified vaccinia Ankara (RMVA) که بیان کننده‌ی پروتئین S (Spike) کرونا ویروس SARS بوده است، هپاتیت و التهاب شدید را نشان داده است (۲۵)، اما استفاده از واکسن ویروس کامل غیر فعال شده با فرمالین و استفاده از واکسن کرونا ویروس SARS با پایه‌ی آدنوویروس در موش خرمایی در جهت کاهش پنومونی امیدبخش بوده است (۲۶). از طرفی، در مدل موش خرمایی، القای عفونت و نیز عفونت مجدد با کرونا ویروس SARS با افزایش تیتر آنتی‌بادی اختصاصی خنثی کننده و محافظت کننده همبستگی مثبت داشته است که نشانگر مفید بودن آنتی‌بادی در جهت حفاظت می‌باشد (۲۷).

در پاسخ به عفونت SARS در سال ۲۰۰۳، چندین آزمایشگاه به سرعت شروع به ساخت واکسن‌های پیشنهادی خود نمودند. واکسن DNA شامل ماکرومولکول حلقوی پلاسمید بسته‌ی تک رشته‌ای VRC-8318DNA که در کشت سلول باکتریایی رشد نموده (با مشخصات VRC-SRSDNAO15-00-VP) و در نتیجه، T cell CD4+ و T cell CD8+ و آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی ایجاد شده در نمونه‌های سرمی و سلولی افراد سالم تحت آزمایش ارزیابی گردید. واکسن VRC-SARS-DNA توانست آنتی‌بادی خنثی کننده علیه گلیکوپروتئین Spike و نیز TCD4+ و TCD8 اختصاصی علیه پروتئین Spike را ایجاد کند، اما پاسخ اختصاصی لنفوسیت‌های TCD4 بیشتر از TCD8 بوده است (۲۸).

گزارش‌ها از بیماران COVID-19 از نمونه‌ی ۴۱ بیمار در وضعیت حاد بستری در بیمارستان، حاکی از افزایش سیتوکین‌های التهابی IL-2، IL-7، IL-10، G-CSF، IP-10، MCP-1، MIP-1A و TNFα را نشان داده است که این الگو، شباهت زیادی با الگوی طوفان سیتوکینی (Cytokine storm) و لنفوپنی در SARS و MERS دارد (۲۹-۲۸). طوفان سیتوکینی، می‌تواند سپسیس ویرال و التهاب و آسیب ریه را آغاز کند و به دنبال آن، عواقب پنومونی، سندرم دیسترس تنفسی حاد، شوک، از دست رفتن عملکرد تنفسی و سایر اعضا و در نهایت، منجر به مرگ خواهد شد (۳۰).

پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه عفونت SARS-COV-2

در یک گزارش از Wuhan چین از ۹۹ بیمار بستری، افزایش نوتروفیل‌ها (۳۸ درصد)، کاهش لنفوسیت‌ها (۳۵ درصد)، افزایش IL-6 سرمی (۵۲ درصد) و افزایش CRP (۸۴ درصد) منعکس گردیده است (۳۱). در این مطالعه، بیان شده است که افزایش نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها با شدت بیماری و مرگ و میر همبستگی داشته است. بیمارانی که به مراقبت‌های ویژه نیاز داشته‌اند، سطح بالاتری از سیتوکین‌های ایمنی ذاتی نظیر IP-10، MCP-1، MIP-1A و TNFα را داشته‌اند. پاسخ ایمنی ذاتی مؤثر علیه عفونت ویروسی وابسته به پاسخ IFN type I و حوادث آبشاری تولید سیتوکین در سلول‌ها برای کنترل همانندسازی ویروس و القای پاسخ ایمنی اکتسابی مؤثر، الزامی است (۳۰).

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)، گیرنده‌ی مشترک برای ورود به سلول در بدن میزبان برای ویروس‌های SARS-COV و SARS-COV-2 می‌باشد. MERS-COV دارای گیرنده‌ی اختصاصی Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) برای ورود به سلول میزبان است (۳۱). ACE2، بر روی گروه کوچکی از سلول‌های آلوئلی در ریه به نام سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار انواع I و II بیان می‌شود (۳۲). به علاوه، گیرنده‌ای که SARS-COV-2 بتواند سلول‌های ایمنی را آلوده کند، هنوز ناشناخته است، اما برای SARS-CO-V بیان شده است که ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T را به طور مستقیم آلوده می‌کند که باعث ایجاد پاتوژنز می‌گردد (۳۳). تنها درصد کمی از ماکروفاژها و مونوسیت‌ها در ریه، ACE2 را بیان می‌کنند و اگر ACE2 بر روی سلول‌های ایمنی حتی به صورت حداقلی بیان شود، می‌توان تصور نمود که ممکن است گیرنده‌های دیگری برای ویروس وجود داشته باشد و یا ممکن است ویروس‌ها با واسطه‌ی آنتی‌بادی وارد سلول‌ها شوند (۳۰).

برای این که پاسخ ایمنی ضد ویروسی شروع شود، لازم است ابتدا سلول‌های ایمنی ذاتی ویروس را شناسایی کنند که اغلب با Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) این اتفاق می‌افتد. برای ویروس دارای RNA نظیر کرونا، شناسایی ویروس برای RNA ژنومی ویروس و یا Double-strand RNA (dsRNA) حاصل از همانندسازی آن‌ها توسط سلول‌های ایمنی، با گیرنده‌های RNA آندوزومی، Toll-like receptor 3 (TLR3) و TLR7 و حسگر RNA سیتوزولیک مانند Melanoma differentiation-associated protein 5/Retinoic acid-inducible gene I (MDA5/RIG-I) انجام می‌شود (۳۰). شناسایی ویروس منجر به حوادث آبشاری سیگنالینگ پایین دستی در سلول می‌گردد. برای مثال، شناسایی با تغییر وضعیت Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-KB) و Interferon regulatory factor 3 (IRF3) در هسته‌ی سلول میزبان همراه است. در هسته‌ی سلول، فعالیت عوامل رونویسی (Transcription) باعث بیان IFN type I و سایر سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌گردد که اولین خط دفاعی سلول میزبان علیه ویروس در محل ورود ویروس می‌باشند (۳۴).

IFN type I باعث می‌شود تا فعالیت مسیر Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) از طریق Interferon-α/β receptor (IFNaR) آغاز شود، که JAK1 و 2 Tyrosine Kinase (TYK2) باعث فسفوریلاسیون STAT1 و STAT2 می‌شوند؛ تجمع STAT1/2، منجر به ایجاد مجموعه با IRFs می‌گردد و به طرف هسته حرکت می‌کند که باعث رونویسی ژن‌های محرک IFN می‌شود و از طریق کنترل پروموتورهای آن‌ها بیان ژن را کنترل می‌نماید (۳۴). پاسخ موفق در ایجاد IFN type I بایستی همانندسازی ویروس را سرکوب کند و از پخش شدن آن در مرحله‌ی اول جلوگیری نماید (۳۰). پاسخ IFN type I در عفونت ویروسی با MERS-COV یا SARS-COV سرکوب می‌شود. هر دو نوع کرونا ویروس در مسیر تولید و القای

اینترفرون نوع ۱ اختلال ایجاد می‌نمایند که این اختلال، با شدت بیماری همبستگی دارد (۳۵). پروتئین‌های ویروسی که در مسیر سیگنالینگ و تولید اینترفرون نوع I دخالت دارند، شامل پروتئین‌های ساختاری ویروس نظیر N و M و پروتئین‌های غیر ساختاری نظیر Open reading frame (ORF) می‌شوند.

در مدل‌های موشی عفونت با SARS-COV، علت اصلی پنومونی کشنده، به هم خوردن تنظیم اینترفرون نوع I و حضور ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و ایجاد التهاب بیان شده است (۳۵). بنابراین، ارتشاح سلول‌های میلوئیدی در بافت ریه و افزایش مقدار اینترفرون نوع II، علت اصلی نقص عملکرد ریه‌ها و عوارض منفی ناشی از عفونت می‌باشد.

در روند عفونت تنفسی با MERS-COV یا SARS-COV، تصور بر این است که نقص و تأخیر در پاسخ تولید اینترفرون نوع یک منجر به ورود فراوان نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها در شرایط التهاب به موضع و با افزایش سلول‌های ایمنی ذاتی در موضع آسیب‌های ناهنجار پیش‌رونده برای سلول‌های میزبان ایجاد می‌شود که آسیب ریوی شامل پنومونی یا سندرم دیسترس تنفسی حاد اتفاق می‌افتد. در افراد آلوده به ویروس و بدون علایم بالینی، ویروس سرایت می‌کند و این تأخیر اولیه در پاسخ به علت تأخیر در پاسخ ایمنی ذاتی تفسیر شده است (۳۰). بر پایه‌ی نتایج به دست آمده از تحقیقات قبلی درباره‌ی عفونت‌های کرونا ویروس، پاسخ‌های ایمنی ذاتی نقش حیاتی در پاسخ‌های محافظتی یا تخریبی دارد و از همین مکانیسم، به احتمال زیاد می‌توان پاسخ‌های ایمنی مداخله‌ای مناسب را اعمال نمود.

ایجاد همانندسازی فعال ویروس در سلول میزبان، باعث ایجاد واکنش در افزایش تولید اینترفرون نوع یک و هجوم نوتروفیل‌ها و ماکروفاژ ها به موضع سلول‌های عفونی که منبع تولید سیتوکین‌های پیش التهابی است، می‌گردد. افراد حساس به COVID-19، با زمینه‌ی بیماری‌های دیابت، پرفشاری خون و بیماری‌های قلبی- عروقی هستند (۳۶)، اما موارد شدیدی از بیماری در کودکان مبتلا به ویروس مشاهده نشده است. بنابراین، هنگامی که پاسخ‌های ایمنی ذاتی در این موارد بسیار مؤثر بوده است، نشان دهنده‌ی آن است که دخالت در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، می‌تواند نقش حیاتی در سرنوشت بیماری ناشی از ویروس COVID-19 داشته باشد. به کارگیری آنتاگونیست‌های IFN نوع یک و نیز آنتاگونیست‌های تعدادی از سیتوکین‌های پیش التهابی و به کارگیری عوامل ضد همانندسازی ویروس، از مثال‌هایی هستند که راه‌های مداخله را نشان می‌دهند. استفاده از درمان با اینترفرون نوع یک در مدل‌های موشی در زمان مشخص برای ایجاد پاسخ‌های ضد ویروسی، از نکات قابل توجه و پاسخ‌های محافظتی در این موارد می‌باشد (۳۵).

پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، کلیدی برای ساخت واکسن‌های آینده

گیرنده‌های سلولی برای نقش ژنتیکی اپی‌توپ‌های لنفوسیت‌های T و B بر علیه SARS-COV برای پروتئین‌های ساختاری E، M، N و S مشخص شده است. ایمونوگلوبین G (IgG) اختصاصی علیه ویروس آنتی‌بادی خنثی کننده تا دو سال پس از عفونت ویروس اندازه‌گیری شده است (۳۷). برای عفونت با MERS-COV، وجود آنتی‌بادی در سرم از هفته‌ی دوم یا سوم پس از شروع بیماری مشخص شده است. تأخیر و یا ضعف پاسخ آنتی‌بادی برای هر دو نوع عفونت کرونا ویروسی با بیماری شدید همراه بوده است (۳۸). در یک مطالعه‌ی اولیه، در یک بیمار نقطه‌ی اوج تولید IgM اختصاصی در روز ۹ پس از شروع بیماری بوده و تغییر کلاس آنتی‌بادی و تولید IgG پس از دو هفته مشخص شده است (۳۱).

سرم ۵ بیمار مبتلا به COVID-19 دارای واکنش متقاطع با SARS-COV، اما نه با سایر ویروس‌های خانواده‌ی کرونا نشان داده شده است. در یک مطالعه بر روی ۱۲۸ بیمار بهبود یافته از SARS-COV، مشخص شده است که پاسخ ایمنی لنفوسیتی +TCD8 با بیشترین فراوانی و سپس، پاسخ TCD4 در رده‌ی بعدی قرار داشته است.

به علاوه، پاسخ اختصاصی سلول‌های T علیه ویروس‌ها در بیماران با وضعیت سخت بالینی مربوط به فنوتیپ‌های سلول‌های حافظه‌ای با فراوانی سلول‌های +TCD4 با عملکرد و تولید IFNγ، TNFα و IL-2 بوده و سلول‌های +TCD8 با حالت دگرانوله شدن و تولید TNFα و IFNγ در مقایسه با بیماران با وضعیت متوسط بالینی بوده است. در بیماران گروه حاد، پاسخ‌های شدید سلول‌های T همبستگی معنی‌داری با افزایش آنتی‌بادی خنثی کننده داشته است و نیز در سرم گروه بیماران با وضعیت حاد شدید با وجود و افزایش سیتوکین‌های Th2 (IL-4، IL-5 و IL-10) همراه بوده است (۳۰). همان‌گونه که شیوع COVID-19 در بیشتر کشورهای جهان اپیدمیک (و در حال حاضر پاندمیک) شده است، طراحی تنوعی از واکنش‌های مؤثر با راهبردهای متفاوت جهت حفاظت‌های بهداشتی در مردم بسیار ضروری به نظر می‌رسد. درگیری ویروس COVID-19 با سیستم ایمنی افراد مختلف و پاسخ‌های متفاوت افراد امید به داشتن محافظت ایمنی را افزایش داده است (جدول ۱).

در جدول ۱ انتخاب روش‌هایی برای ساخت واکسن از آنتی‌ژن‌های متنوع کرونا ویروس به صورت خلاصه بیان شده است.

نتیجه‌گیری

چگونگی ایجاد آسیب توسط پاتوژن در افراد، تصویر روشن‌تری برای ایمنولوژیست‌ها فراهم نموده است.

جدول ۱. راهبردهای استفاده از اجزای کرونا ویروس جهت ساخت واکسن

نوع واکسن	نوع ایمنوژن	مرحله‌ی اجرایی	مزایای واکسن	معایب واکسن
DNA	پروتئین کامل S1 (Spike) داخل عضلانی به روش الکتروپوریشن	در مرحله‌ی I و II بالینی با شماره‌ی ثبت: NCT03721718	تولید سریع، طراحی و دستکاری آسان، پاسخ ایمنی با لنفوسیت‌های T و B	به سیستم مؤثر انتقال واکسن نیاز دارد. در مقایسه با واکسن‌های زنده، میزان پاسخ ایمنی به مقدار کمی دارد.
وکتورویرال	طول کامل S1 (Spike) وکتور مورد استفاده یا ChAd و یا MVA، Chimpanzee Adenovirus Vector، Modified Vaccinia Ankara	بالینی با Iدر مرحله‌ی شماره‌ی ثبت: NCT03399578, NCT03615911	عالی برای القای ایمنی	مسیرهای مختلف تزریق واکسن ممکن است پاسخ‌های متفاوت ایمنی ایجاد کند؛ برای مثال، احتمال ایجاد پاسخ Th2 وجود دارد.
واکسن زیرواحد (ساب‌یونیت)	طول کامل RDB، S1 نوکلئوکپسول، استفاده از ادجوانت‌های مختلف و یا ادغام با FC	در مرحله‌ی پیش‌بالینی	دارای ایمنی بالا، تولید دایمی، قابلیت ایجاد پاسخ‌های ایمنی و سلولی	به ادجوانت مناسب نیاز دارد. میزان هزینه و فایده‌ی آن ممکن است متفاوت باشد.
پارتیکل‌های شبه ویروسی	RDB، S یا بیان کمکی از E، M و S1، تولید در باکولوویروس	در مرحله‌ی پیش‌بالینی	عرضه‌ی چندین واحد آنتی‌ژنیک، ذخیره‌ی ساختار پارتیکل ویروسی	به شرایط بهینه جهت تجمیع پارتیکل‌ها نیاز دارد.
ویروس غیر فعال شده	ویروس کامل با فرم آلدئید یا اشعه‌ی گاما غیر فعال می‌شود.	در حال آزمایش پیش‌بالینی است.	حفظ ساختار پارتیکل ویروسی، تهیه‌ی سریع، تولید آنتی‌بادی خنثی کننده به خوبی، قابلیت همراهی با ادجوانت‌های مختلف	احتمال ایجاد افزایش حساسیت وجود دارد. احتمال ایجاد واکنش‌های Th2 وجود دارد.
ویروس زنده‌ی تقلیل حدت داده شده	استفاده از MERS-COV جهش یافته و یا SARS-COV جهش یافته و یا سایر ویروس‌های نوترکیب با سایر ویروس‌های زنده‌ی تقلیل حدت یافته	در مرحله‌ی پیش‌بالینی	برای ایجاد پاسخ‌های T و B عالی است. قابلیت ایجاد جهش در نقاط خاصی از ژنوم ویروس وجود دارد.	ریسک ایجاد استرین با ویرولانس وجود دارد. به رعایت زنجیره‌ی سرد نیاز دارد. برای جمعیت حساس، کودکان، افراد با نقص ایمنی و افراد مسن مناسب نیست.

بیشتر افراد آلوده به ویروس، تنها دارای علایم متوسط یا بدون علامت بوده‌اند، اما در اقلیتی عوارض حاد ایجاد می‌نماید. بررسی در همبستگی حفاظت ایمنی و ایجاد حفاظت درازمدت ایمنی در افراد بستری با COVID-19، راهی برای طراحی واکسن‌های مؤثر و یا راه‌های درمانی مؤثر برای مقابله با شیوع کرونا ویروس و بیماری باز نموده است.

تشکر و قدردانی

از هیأت رئیسه‌ی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و معاونت محترم پژوهشی این دانشکده، جهت تشویق به تدوین راه‌های مبارزه با کرونا ویروس سپاسگزاری می‌گردد

References

1. Siddell SG, Ziebuhr J, Snijder EJ. Coronaviruses, toroviruses, and arteriviruses. In Mahy BWJ, Ter Meulen V, editors, Topley and Wilson's microbiology and microbial infections. London, UK: Hodder Arnold; 2005. p. 823-856.
2. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev 2005; 69(4): 635-64.
3. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 2003; 300(5624): 1394-9.
4. van BS, de GM, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. mBio 2012; 3(6).
5. Zaki AM, van BS, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367(19): 1814-20.
6. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med 2004; 10(12 Suppl): S88-S97.
7. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto-Tellez M. Elucidating the molecular physiopathology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients. Virus Res 2009; 145(2): 260-9.
8. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol 2004; 136(1): 95-103.
9. Baas T, Taubenberger JK, Chong PY, Chui P, Katze MG. SARS-CoV virus-host interactions and comparative etiologies of acute respiratory distress

syndrome as determined by transcriptional and cytokine profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. J Interferon Cytokine Res 2006; 26(5): 309-17.
10. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. J Virol 2010; 84(3): 1289-301.
11. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, Reading P, Brooks A, Shortman K, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(23): 8670-5.
12. Norbury CC, Malide D, Gibbs JS, Bennink JR, Yewdell JW. Visualizing priming of virus-specific CD8+ T cells by infected dendritic cells in vivo. Nat Immunol 2002; 3(3): 265-71.
13. Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. J Virol 2004; 78(11): 5535-45.
14. Saha B, Jyothi PS, Chandrasekar B, Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma. Cytokine 2010; 50(1): 1-14.
15. Cerwenka A, Morgan TM, Dutton RW. Naive, effector, and memory CD8 T cells in protection against pulmonary influenza virus infection: homing properties rather than initial frequencies are crucial. J Immunol 1999; 163(10): 5535-43.
16. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ 2003; 326(7403): 1358-62.
17. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. J Infect Dis 2004; 189(4): 648-51.
18. Cai C, Zeng X, Ou AH, Huang Y, Zhang X. Study on T cell subsets and their activated molecules from the convalescent SARS patients during two follow-up surveys. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi 2004; 20(3): 322-4. [In Chinese].
19. Yu XY, Zhang YC, Han CW, Wang P, Xue XJ, Cong YL. Change of T lymphocyte and its activated subsets in SARS patients. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2003; 25(5): 542-6. [In Chinese].
20. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). Virus Res 2008; 133(1): 13-9.
21. Lu H, Zhao Y, Zhang J, Wang Y, Li W, Zhu X, et al. Date of origin of the SARS coronavirus strains. BMC Infect Dis 2004; 4: 3.
22. Vega VB, Ruan Y, Liu J, Lee WH, Wei CL, Se-Thoe SY, et al. Mutational dynamics of the SARS coronavirus in cell culture and human populations isolated in 2003. BMC Infect Dis 2004; 4: 32.
23. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, et al. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. PLoS One 2012; 7(9): e45842.
24. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. J Virol 2007; 81(16): 8692-706.
25. Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. J Virol 2004; 78(22): 12672-6.
26. Spruth M, Kistner O, Savidis-Dacho H, Hitter E, Crowe B, Gerencer M, et al. A double-inactivated whole virus candidate SARS coronavirus vaccine stimulates neutralising and protective antibody responses. Vaccine 2006; 24(5): 652-61.
27. Chu YK, Ali GD, Jia F, Li Q, Kelvin D, Couch RC, et al. The SARS-CoV ferret model in an infection-challenge study. Virology 2008; 374(1): 151-63.
28. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. Vaccine 2008; 26(50): 6338-43.
29. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361(9371): 1773-8.
30. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol 2020; 38(1): 1-9.
31. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579(7798): 270-3.
32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382(8): 727-33.
33. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. Nat Rev Immunol 2005; 5(12): 917-27.
34. de WE, van DN, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016; 14(8): 523-34.
35. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017; 39(5): 529-39.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506.
37. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. J Infect Dis 2006; 193(6): 792-5.
38. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral Res 2017; 137: 82-92.

DOI: *10.22122/jims.v38i579.12899* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 579, 3rd Week, August 2020**

Received: 06.04.2020 Accepted: 23.06.2020 Published: 19.08.2020

Immune Responses to Corona Family Viruses and Vaccine Strategies

Alireza Andalib[1]

Review Article

Abstract

Corona respiratory viruses are native animal pathogens that infect upper respiratory tract in humans. Severe pulmonary inflammation caused by disruption of the regulation of cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS), such as elevated levels of tumor necrosis factor alpha (TNFα), IPLO protein, interleukin 6 (IL-6), and IL-8 in the blood, with undesirable consequences. Specific executive T lymphocytes against viruses produce essential cytokines including IL-2, TNF-α, interferon-gamma (IFNγ), and the chemokines such CXCL-9, 10, and 11, and cytotoxic molecules such as perforin and granzyme B. Acute respiratory phase causing by corona virus disease is associated with severe lymphopenia in peripheral blood accompanied with decreased TCD4 and TCD8 in 80% to 90% of patients. Acute inflammatory cytokines including IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interferon-γ-inducible protein 10 (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP-1A), and TNFα have been reported to be elevated in acute hospitalized patients with lymphopenia and sepsis viral. In addition, inflammation, lung injury, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, loss of respiratory function and other organs, and eventually death are the consequences of the pathogenesis of the virus responsiveness by immune system. How pathogens are harmed in humans has provided a clear picture for interrupt in processing steps by immunologists. While most people infected with the virus have only moderate or asymptomatic symptoms, but a minority have experienced acute complications. Investigating the correlation between safety protection and long-term safety protection in hospitalized patients with corona virus disease-19 (COVID-19) has opened a way to design effective vaccines or effective therapies to counter the prevalence of coronavirus and disease.

Keywords: COVID-19; Cytokines; Immune system

Citation: Andalib A. **Immune Responses to Corona Family Viruses and Vaccine Strategies.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(579): 408-14.

1- Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Alireza Andalib, Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: andalib@med.mui.ac.ir