

نامه به سردبیر

نتایج بررسی مکانیسم ایمنی‌زایی در بیماران مبتلا به ویروس SARS-COV2 تا هشت ماه پس از شروع عفونت

محمود شهرآبادی^{۱*}، مسلم بهادری^۲

۱. *نویسنده مسئول: استاد ویروس‌شناسی، عضو وابسته گروه علوم پایه فرهنگستان علوم پزشکی، Mshahrabadi@hotmail.com

۲. استاد پاتولوژی، عضو پیوسته فرهنگستان علوم پزشکی

پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۲۸

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کووید-۱۹ که توسط ویروس کرونا SARS-COV2 ایجاد می‌شود در تمام دنیا منتشر شده که باعث مرگ‌ومیر، خسارات اجتماعی و اقتصادی زیادی شده است به طوری که کوشش‌های زیادی در پیدا کردن راهی مؤثر برای کنترل و جلوگیری و شاید ریشه‌کنی این بیماری صورت گرفته و یا در حال انجام است. یکی از این فعالیت‌ها، انجام برنامه واکسیناسیون عمومی و ایجاد مصونیت همگانی است. **روش:** در این مطالعه، مروری بر نتایج مطالعه‌ها به خصوص مطالعه‌ای که بر روی ۱۸۸ مورد بهبودیافته کووید-۱۹ صورت گرفت انجام شده است. در مطالعه مذکور، پارامترهای مختلف سیستم ایمنی در ۲۵۴ نمونه از ۱۸۸ بیمار بررسی شدند. **یافته‌ها:** سیستم ایمنی در افراد مختلف متفاوت است ولی اغلب افراد به مدت شش ماه پس از عفونت اولیه مصون هستند. در این مطالعه میزان آنتی‌بادی ایجاد شده شامل ایمونوگلوبولین‌های مختلف و همچنین سیستم ایمنی سلولی که شامل سلول‌های CDT4 و CDT8 و S specific B cells مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدین صورت بود که آنتی‌بادی Spike specific که از نوع IgG بود، در ۹۸ درصد اشخاص مبتلا پس از یک ماه پدیدار و تا شش ماه در اشخاص بهبود یافته مثبت بود و همین پدیده در مورد آنتی‌بادی RBD نیز صادق بود. **نتیجه‌گیری:** از شش پارامتر مؤثر در ایمنی تعداد ۳ پارامتر ۶ تا ۸ ماه پایدار می‌مانند که امید است که این ۳ پارامتر پایدار در ایجاد protection کافی باشند.

کلیدواژه‌ها: آنتی‌بادی‌ها، ایمنی سلولی، دستگاه ایمنی، کووید-۱۹، واکسیناسیون

مقدمه

بیماری حاد شدید تنفسی Severe Acute Respiratory Syndrome که در انسان توسط کرونا ویروس جدید به نام SARS-COV2 ایجاد بیماری کووید-۱۹ می‌کند در تمام دنیا منتشر و موجب مرگ‌ومیر و خسارات زیادی شده است. اگرچه کوشش‌های متعددی در اغلب نقاط دنیا برای جلوگیری و مهار این بیماری صورت گرفته است ولی هنوز اقداماتی که بتواند انتقال و مرگ‌ومیر حاصله از این ویروس را به طور قاطع و مؤثر کنترل کند ایجاد نشده است. یکی از راه‌های مؤثری که به مهار کردن و جلوگیری از خسارات جانی ناشی از این ویروس منجر می‌شود؛ تولید واکسن مؤثر و واکسیناسیون عمومی در سراسر دنیا است. کوشش‌های متعددی توسط دانشمندان در ممالک مختلف در این رابطه صورت گرفته و واکسن‌های متعددی ساخته شده و یا در شرف تکمیل و بررسی توسط مراکز مختلف می‌باشد که امید بخش است.

نکاتی که در ساخت و کاربرد واکسن در این مورد باید در نظر گرفت متعدد بوده که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

۱. میزان ایجاد مصونیت و مدت و طول دوره ایمنی‌زایی و پایداری مصونیت حاصله؛
۲. عوارض کوتاه‌مدت و درازمدت ناشی از واکسن؛
۳. پایداری واکسن در شرایط محیطی نگهداری و توزیع آن به نقاط مختلف؛
۴. روش کاربرد و استفاده از واکسن؛
۵. قیمت و هزینه آن.

از موارد ذکر شده مهم‌ترین و پر اهمیت‌ترین مشخصات یک واکسن، مدت پایداری ایمنی حاصله و میزان مصونیت آن است که باید مورد توجه قرار بگیرد.

روش

با مرور و تحلیل مطالعات اخیر و پژوهش‌های انجام شده و دسته بندی مطالب، نکات مبهم مربوط به ایمنی‌زایی پس از آلودگی و ایجاد کووید ۱۹ و ایمنی خاطره به تفصیل بیان شد.

یافته‌ها

در مورد کنترل و ایجاد مصونیت در برابر SARS-COV2 توسط واکنش ابتدا باید به مکانیسم ایمنی بدن و نقش پارامترهای سیستم دفاعی بدن در عفونت کووید-۱۹ پی برد. اگرچه مکانیسم ایمنی‌زایی و دفاع بدن توسط سلول‌های دفاعی و ایمونوگلوبولین‌ها در عفونت‌های ویروسی و کووید توسط استاد ارجمند جناب آقای دکتر نیکنام و همکارانش به تفسیر در شماره‌های قبلی مجله سلامت چاپ شده است (۱) ولی برای پی بردن به میزان و طول مدت ایجاد مصونیت در عفونت کووید-۱۹ و واکنش‌های آن و بررسی نقش هر کدام از عوامل دفاعی بدن نتایج مطالعه اخیر که دانشمندان انجام داده‌اند و در مجله science گزارش کرده‌اند به‌طور خلاصه ارائه می‌شود. در این مطالعه تأکید شده که سیستم‌های متعدد دفاعی که در بدن وجود دارند هر کدام چه نقشی در بهبود و جلوگیری از وخامت بیماری و ایجاد مصونیت ایفا می‌کنند و عملکرد هر سیستم در ایمنی دراز مدت پس از تزریق واکسن چگونه است. (۲)

در این پژوهش ۲۵۴ نمونه از ۱۸۰ نفر بیمار مبتلا به SARS-COV2 مورد بررسی قرار گرفته است. بیشتر این بیماران دچار علائم خفیف و ملایم بودند و فقط ۷ نفر آن‌ها احتیاج به بستری شدن داشتند. سن آن‌ها از ۲۱ تا ۶۲ سال بود و هیچ‌گونه مرگ‌ومیری در این بیماران رخ نداد. در این بیماران از روز ششم بعد از بروز علائم بالینی تا هشت ماه بعد به‌طور متناوب در زمان‌های مختلف نمونه خون دریافت شد و پارامترهای زیر مورد بررسی قرار گرفت:

ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی شامل IgA, IgM, IgG که در هر یک از این موارد آنتی‌بادی خنثی‌کننده Neutralizing antibody بر علیه هر یک از اجزا ویروسی که در عفونت‌زایی ویروس نقش اساسی ایفا می‌کنند به شرح ذیل بررسی شدند:

الف) آنتی‌بادی خنثی‌کننده ضدزائده S (Spike)

این اجزای ساختمانی که به صورت زائده‌های گلیکوپروتئینی در سطح ویروس قرار دارند برای جذب و ورود ویروس به داخل سلول نقش اساسی دارند و در صورت وجود آنتی‌بادی به صورت هر گونه ایمونوگلوبولین و چسبیدن و جذب به این اجزا ویروسی باعث خنثی شدن زائده S شده و از جذب و ورود آن به داخل سلول جلوگیری می‌کند.

ب) آنتی‌بادی ضد دومین روی زائده S

در قسمت انتهایی هر زائده S یک توالی با سکانش مخصوص وجود دارد که شامل چندین اسید آمینه می‌باشد که به گیرنده‌های روی سلول‌های اپیتلیال مخصوص بافت‌های مختلف اتصال پیدا می‌کند این گیرنده‌ها (Angiotensin Converting Enzyme) ACE نام دارند، میل ترکیبی زیادی به دومین روی زائده S دارند و در اولین مرحله عفونت‌زایی ویروس نقش مهمی ایفا می‌کنند. آنتی‌بادی ضد این دومین که RBD Ig (Receptor Binding Domain) نامیده می‌شود با اتصال به RBD باعث جلوگیری از جذب ویروس به سلول می‌شود.

پ) آنتی‌بادی ضد نوکلئوکپسید

نوکلئوکپسید جز مولکول‌های ساختمانی داخل ویروس می‌باشد که با ژنوم ویروس اتصال نزدیک داشته و با RNA ویروسی ادغام شده است. آنتی‌بادی ضد نوکلئوکپسید خاصیت خنثی‌کننده کمتری نسبت به آنتی‌بادی S و RBD دارد این آنتی‌بادی‌ها توسط تکنیک الیزا با به کار بردن آنتی‌ژن اختصاصی اجزا ویروسی مشخص شدند.

به غیر از آنتی‌بادی‌های هومورال سلول‌های خاطره (Memory Cells) شامل B Cells و CD-4-T cells و CD-8-T cells که از نظر ایمنی نقش مهمی دارند مورد بررسی قرار گرفتند و نقش سلول‌های خاطره با استفاده از پروب‌های اختصاصی علیه آنتی ژن و دومین تهیه و با فلورسئین نشان دار شده بود با روش فلوسیتومتری انجام گرفت هر کدام از پارامترهای ایمنی فوق به‌طور جداگانه از ده روز پس از شروع علائم تا مدت ۸ ماه بررسی و میزان آن تعیین شد. یک گروه کنترل به تعداد ۵۰ نفر که هیچ‌گونه علائمی نداشتند و از نظر کووید با تست PCR منفی بودند مشابه گروه بیمار مورد آزمایش قرار گرفتند. در بررسی‌ها ۹۵ درصد از افراد که مبتلا شده بودند آنتی‌بادی ایجاد کردند (Seroconversion ۹۵ درصد)، آنتی‌بادی ضد S از ۲۰ تا ۲۴۰ روز پایدار بود (در بعضی افراد پایدار نبود و در بعضی دیگر با تیترا نسبتاً بالایی به مدت طولانی پایدار بود به طوری که ۵ الی ۸ ماه بعد از علائم مثبت بودند). افرادی که تیترا بالای RBD IgG در ابتدای بیماری داشتند ۸۵ درصدشان تا ۵ ماه مثبت بودند.

خلاصه نتایج حاصله از این مطالعه و مشاهدات آزمایشگاهی:

۱. آنتی‌بادی IgG اختصاصی S (Spike specific IgG) در ۹۸ درصد اشخاص مبتلا تا یک ماه پس از شروع علائم پایدار و بالا بود و پس از شش ماه در ۹۰ درصد اشخاص بهبود یافته مثبت بود؛
۲. آنتی‌بادی ضد دومین RBD IgG (Receptor Binding Domain) در ۹۵ درصد بیماران بهبود یافته تا ۸۳ روز پایدار بود و ۸۵ درصد افراد پس از ۶ ماه مثبت بودند؛
۳. آنتی‌بادی RBD IgA تا ۲۷ روز پایدار بود و سپس غیر قابل اندازه‌گیری بود؛

و شدت بیماری دارد. (۸-۹-۱۰) بنابراین به نظر می‌رسد که در بهبودی بیماری و ایمنی حاصله پس از عفونت و واکسیناسیون، سلول‌های خاطره نقش مهمی دارند و این پدیده در بعضی از سایر عفونت‌های ویروسی نیز مشاهده شده، در بعضی افراد مبتلا به HBV که بهبود یافته‌اند و یا پس از واکسیناسیون با تیتراژ آنتی‌بادی بسیار پایین در برابر عفونت مجدد ایمن بوده‌اند؛ مربوط به سلول‌های خاطره است. (۱۱-۱۲)

ایمنی هومورال و سلولی ایجاد شده می‌تواند فعالیت ویروس در بدن را محدود به قسمت بالای دستگاه تنفسی مانند حلق و بینی کند که باعث کاهش شدت بیماری شده و علائم به صورت یک سرماخوردگی ملایم ظاهر می‌شود. این پدیده یکی از اهداف اصلی واکسیناسیون SARS-COV-2 در کارآزمایی‌های بالینی است که ایمنی هومورال توسط Memory B Cells که اختصاص به S و RBD دارد و ایمنی سلولی توسط سلول‌های تی CD-4 و CD-8 انجام می‌گیرد. در هنگام شروع بیماری در صورتی که ایجاد پاسخ ایمنی و سروکانورژن (sero conversion) در زمان کوتاه رخ دهد باعث تقلیل میزان ویروس (viral load) می‌شود که به‌طور معمول ۳ تا ۵ روز پس از شروع بیماری پاسخ ایمنی توسط سلول‌های CD-4 T و CD-8 شروع می‌شود. به‌طور کلی پاسخ ایمنی هومورال و سلولی می‌تواند ایمنی حفاظتی را به دنبال واکسیناسیون ایجاد کند ولی از آنجایی که مکانیسم ایجاد ایمنی حفاظتی در SARS-COV-2 هنوز به‌طور کامل مشخص نیست؛ می‌توان گفت که ایجاد آنتی‌بادی توسط دستگاه دفاعی و پاسخ ایمنی مربوطه می‌تواند نقش اساسی در مصونیت داشته باشد.

اشخاصی که تیتراژ آنتی‌بادی پایینی بر ضد S و RBD دارند به شکل بسیار خفیف بیماری مبتلا می‌شوند. تعداد زیادی از افراد که به این بیماری مبتلا می‌شوند؛ به عفونت مجدد دچار نمی‌شوند ولی عده محدودی که دارای سیستم ایمنی ضعیف هستند به عفونت مجدد با علائم ملایم و دوره کوتاه مدت دچار می‌شوند و تعداد معدودی دچار عفونت مجدد با علائم شدید می‌شوند؛ اینکه اشخاصی که مبتلا می‌شوند تا چه مدت بعد از بیماری در مقابل عفونت مجدد مصون هستند به‌طور دقیق مشخص نیست چون حساسیت اشخاص نسبت به ابتلا و قدرت سیستم ایمنی آن‌ها در رابطه با کووید-۱۹ متفاوت است؛ بنابراین نمی‌توان نتیجه‌گیری قاطع کرد. این مسئله در مورد واکسیناسیون نیز صادق است؛ اینکه میزان ایمنی پس از تزریق واکسن تا چه زمانی است و سطح مصونیت تا چه اندازه و تا چه مدت است؟ آیا شخصی که واکسینه شده می‌تواند مصون بماند؟ آیا رعایت اصول بهداشتی و استفاده از ماسک در اشخاص واکسینه شده ضروری است؟ آیا قرنطینه مسافران واکسینه شده الزامی است؟ و بسیاری از نکات دیگر که هنوز جواب قاطعی برای پاسخ به آن‌ها وجود ندارد. ولی با در نظر گرفتن نتایج مطالعات این پژوهش مشخص شد که از ۶ پارامتر مهم سیستم ایمنی که در عفونت SARS-COV-2 مؤثرند و به‌طور

۴. سلول‌های خاطره تی (Spike Specific Memory T cells) تا ۱۲۰ روز افزایش و سپس کمی تقلیل یافت؛

۵. سلول‌های خاطره بی (RBD specific B cells) از ۱۴ روز پس از شروع علائم شروع به ازدیاد کرد و تا ۶ ماه افزایش یافت؛

۶. سلول‌های خاطره بی ضد S (S specific B cells) تا ۵ ماه رو به افزایش بود به‌طوری که ملاحظه شد مثبت بودن وجود آنتی‌بادی و یا سلول خاطره دلیل مصونیت نیست و این که تا چه میزان ایجاد آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره می‌توانند ایجاد مصونیت کنند در مورد کووید-۱۹ به‌طور کامل روشن نیست. در افراد سالم که به منظور کنترل بررسی شدند تمام پارامترها منفی بودند.

نکته قابل توجه این است که بالا رفتن میزان آنتی‌بادی و ازدیاد سلول‌های دفاعی B و T و دوره پایداری این پارامترها در اشخاص مبتلا به‌طور کامل متفاوت بود و یا به عبارت دیگر Heterogen بود و این Heterogenicity در افراد مبتلا به کووید-۱۹ یک واقعیت به نظر می‌رسد که بعضی افراد دچار نوع خفیف بیماری می‌شوند و پس از بهبودی سیستم ایمنی آن‌ها فعال بوده و باعث مصونیت طولانی می‌شود ولی در بعضی دیگر سیستم ایمنی آن‌ها فعال نبوده و باعث مصونیت کافی نمی‌شود و به همین دلیل وخامت بیماری و عفونت مجدد وجود دارد شاید این تفاوت Heterogenicity در واکسیناسیون عمومی نیز اتفاق بیفتد.

تیتراژ آنتی‌بادی خنثی‌کننده Neutralizing Ab به قدری در افراد مختلف متفاوت بود که ۲۰۰ برابر هم مشاهده شد و از آنجایی که نیمه عمر IgG حدود ۲۱ روز تعیین شد و با مشاهده این که تیتراژ آنتی‌بادی IgG در بیشتر افراد تا ۵ ماه بعد از بیماری قابل تشخیص است بنابراین IgG در دوره اول توسط سلول‌های پلازما با عمر کوتاه ساخته می‌شود و سپس توسط سلول‌های پلازما با عمر طولانی ساخته می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات اخیر و پژوهش‌های انجام شده سعی بر این شده است که نکات مبهمی در رابطه با ایمنی خاطره‌ای (immune memory) پس از آلودگی و ایجاد کووید ۱۹ تا اندازه‌ای روشن شود.

آنتی‌بادی خنثی‌کننده (Neutralizing Ab) که در دوره عفونت حاد ایجاد می‌شود نقش زیادی در تقلیل شدت و بهبود بیماری ندارد (۳-۴). این پدیده در مورد بیماری مرس (MERS) هم صادق است ولی آنتی‌بادی خنثی‌کننده نقش مهمی در جلوگیری از عفونت مجدد (Reinfection) دارد. (۵-۶)

در حیوانات آزمایشگاهی نیز ثابت شده که تزریق ایمونوگلوبولین حاوی آنتی‌بادی خنثی‌کننده قبل از عفونت باعث تقلیل درگیری دستگاه تنفسی می‌شود و به‌طور قابل ملاحظه‌ای سایر علائم را کاهش می‌دهد (۷-۸). تزریق آنتی‌بادی در انسان بعد از بروز علائم بیماری تأثیر کمی در پیشرفت

مستقل در ایمنی عمل می‌کنند سه پارامتر بعد از شش ماه به‌طور کامل
ضعیف می‌شوند ولی سه پارامتر دیگر تا ۸ ماه باقی می‌مانند؛ امید است
که فعالیت این سه پارامتر پایدار در مصونیت و حفاظت کافی باشد.

تقدیر و تشکر
نویسندگان از زحمات زیاد سرکار خانم مهناز شهپازی در تهیه و
اصلاح نوشته‌های این مقاله صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌کنند.

Editorial

Mechanism of Immunity in Covid-19 Based on the Results of A Study from 254 Patients Infected with SARS-COV2

Mahmoud Shamsi Shahrabadi^{1*}, Moslem Bahadori²

1. *Corresponding Author: Professor of Virology and Member of Academy of Medical Science, Mshahrabadi@hotmail.com
2. Professor of Pathology, Permanent Member of Academy of Medical Science

Abstract

Background: Covid 19 caused by SARS-COV2 has spread all over the world and has caused high mortality, social and economic damage so many attempts have been made for controlling and preventing the spread of the disease. One of these activities is to carry out a general vaccination program and to establish public immunity.

Methods: This article reviewed the results of a studies especially a study that was performed on 188 recovered Covid-19 cases. Various immune system parameters were assessed in 254 samples of those 188 patients.

Results: It was found that immunity was heterogeneous in different individual. In most cases the patients are immune for 6 months after recovery but some with weak immunity might become re-infected. Cellular immunity plays an important role in recovery and reducing the severity of the disease whereas antibody has less effect in recovery but is important in preventing re-infection. Antibodies against S and RBD were stable up to 6 months after recovery and similarity.

Conclusion: Among the 6 immune parameters studied. 3 of them were stable for 6-8 months which hopefully will be sufficient for immunity and protection.

Keywords: Antibodies, Cellular Immunity, Covid-19, Immune System, Vaccination

منابع

1. Niknam MH. An Immunologic Overview of COVID-19. Iranian Journal of Culture and Health Promotion 2020; 4 (2) : 202-209. [In Persian]
2. 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; 5; 371(6529).
3. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell. 2020;183(4): 996-1012.e19.
4. Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE, Bhattacharya D. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. J Immunol. 2020; 205(9): 2342-2350.
5. Subbaro K. SARS-COV2, a new song recalls and old melody cell. Host. Microbe 2020; 27: 692-694
6. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science 2020; 369(6505):812-817.
7. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. Sci Immunol 2020; 5(49): eabd6160.
8. Weinreich D.M, Silvapalsing M, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. Neutralizing antibody cocktail , in out patients with Covid 19. N Engl J Med 2021; 384(3):238-251.
9. Crotty S, Ahmad R. Immunological memory in humans, Semin. Immunol. 2004; 16: 197-203.
10. Arunachalam P.S, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. System biological assessment of immunity to mild versus sever Cov 19 infection in human. Science 2020; 369(6508): 1210-1220.
11. Van Damme P, Van Herck K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. Travel Med Infect Dis 2007; 5(2): 79-84.
12. Rosado M.M, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P. et al. Switched memory B cell maintain specific memory independently of serum antibodies. Eur J Immno 2011; 41(6): 1800-1808.