

การติดเชื้อไวรัสโคโรนาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

บทคัดย่อ

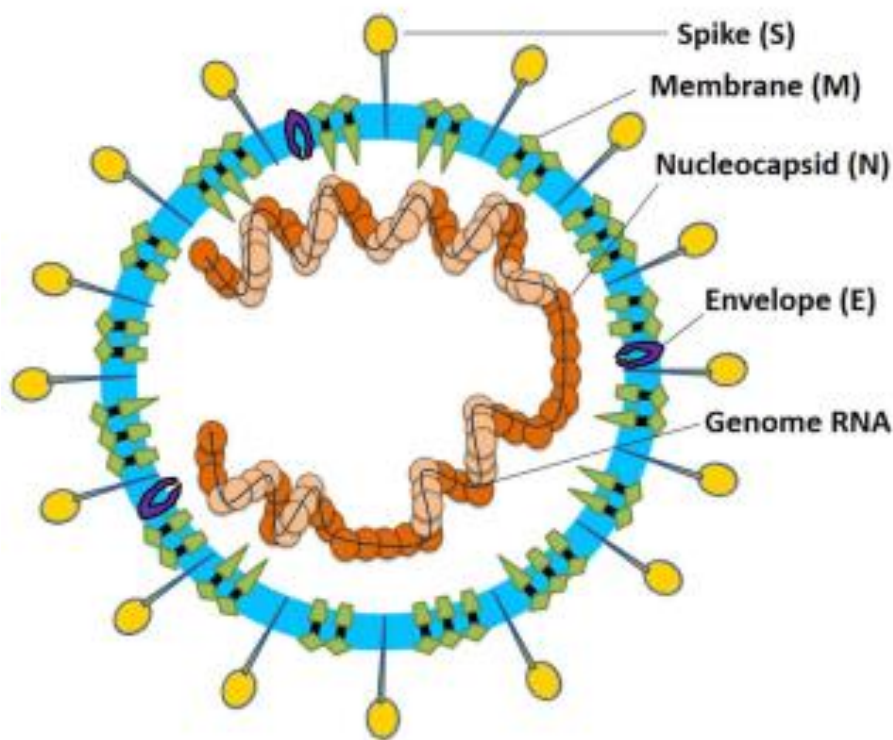
ไวรัสโคโรนา(Coronaviruse) (CoVs) เป็นกลุ่มไวรัสPositive-sense RNA ที่ใหญ่ที่สุดที่รู้จักกันดีและมีโฮสต์ตามธรรมชาติที่หลากหลาย ในช่วงสองสามทศวรรษที่ผ่านมา Coronaviruseได้มีวิวัฒนาการขึ้นใหม่ ก่อให้เกิดภัยคุกคามต่อสุขภาพของประชาชนทั่วโลก การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งจำเป็นในการควบคุมและกำจัดการติดเชื้อ CoV อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้เกิดภูมิคุ้มกันและการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอดบกพร่อง การทำความเข้าใจอย่างลึกซึ้งซึ่งปฏิสัมพันธ์ระหว่างโคโรนาไวรัสและระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดของโฮสต์อาจให้ความกระจ่างต่อการพัฒนาและความคงอยู่ของการอักเสบในปอด และหวังว่าจะสามารถลดความเสี่ยงของการอักเสบของปอดที่เกิดจากเชื้อ CoV ได้ ในการตรวจสอบนี้ เราให้ข้อมูลอัปเดตเกี่ยวกับการติดเชื้อ CoV และโรคที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการป้องกันโฮสต์จากการอักเสบของเนื้อเยื่อปอดที่เกิดจาก CoV ตลอดจนบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติในการเกิดโรคและการรักษาทางคลินิก

คำสำคัญ: ซีโมไคน์, ไวรัสโคโรนา, ไซโตไคน์, การอักเสบ, อินเตอร์เฟียรอน

1. บทนำ

ในช่วงสิ้นปี 2019 และต้นปี 2020 มีรายงานกรณีการติดเชื้อ coronavirus ในผู้คนหลายรายที่เกี่ยวข้องกับตลาดขายส่งอาหารทะเล Huanan (ตลาดอาหารทะเลเมืองจิ้นตอนใต้) ในหูอั้น ประเทศจีน เมื่อเวลา 9.00 น. วันที่ 7 มกราคม 2020 ไวรัสถูกระบุว่าเป็น coronaviruses หนังสือและตั้งชื่ออย่างเป็นทางการโดย WHO เป็น 2019-nCoV ซึ่งเป็น coronaviruses สายพันธุ์ใหม่ในปี 2019 เมื่อวันที่ 22 มกราคม 2020 มีรายงานยืนยันผู้ป่วยแล้ว 314 ราย และผู้ป่วย 6 รายเสียชีวิต เมื่อวันที่ 13, 16 และ 21 มกราคม ตามลำดับ ประเทศไทย ญีปุ่น และเกาหลี ยืนยันการตรวจพบการติดเชื้อในคนของ 2019-nCoV จากประเทศจีน ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่เกิดขึ้นเป็นระยะในพื้นที่ต่างๆ ทั่วโลก ไวรัสโคโรนากลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (SARS-CoV) เกิดขึ้นในปี 2002 โดยมีรายงานว่าผู้ติดเชื้อ 8422 คนและทำให้เสียชีวิต 916 คนทั่วโลกในช่วงที่เกิดการระบาด ไวรัสโคโรนากลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจในตะวันออกกลาง (MERS-CoV) ตรวจพบครั้งแรกในปี 2012 ทำให้มีผู้ติดเชื้อ MERS-CoV ทั้งหมด 1401 ราย และเสียชีวิต 543 ราย (~39%) กรณีการติดเชื้อและโรคระบาดล่าสุดทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า coronaviruses ก่อให้เกิดภัยคุกคามต่อมนุษย์และเศรษฐกิจอย่างต่อเนื่อง เมื่อมันเกิดขึ้นโดยไม่คาดคิด แพร่กระจายได้ง่าย และนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ร้ายแรง

Coronaviruses ถูกห่อหุ้มไว้ ไม่ได้มีการแบ่งกลุ่ม เป็นจีโนมไวรัส RNA สายเดี่ยว positive-sense (positive-sense single-stranded RNA virus genomes) ที่มีขนาดตั้งแต่ 26 ถึง 32 kilobases ซึ่งเป็นจีโนมของไวรัสอาร์เอ็นเอที่ใหญ่ที่สุดที่รู้จักกันดี ไวริออน (Virion) มีนิวคลีโอแคปซิด (nucleocapsid) ที่ประกอบด้วยจีโนมิกอาร์เอ็นเอ (genomic RNA) และ phosphorylated nucleocapsid (N) protein ซึ่งถูกฝังอยู่ใน phospholipid bilayers และปกคลุมด้วยโปรตีนส่วนหนาม (spike protein) สองชนิดที่แตกต่างกัน คือ spike glycoprotein trimmer (S) ที่สามารถพบได้ใน CoV ทุกตัว และ hemagglutinin-esterase (HE) พบอยู่ใน CoV บางตัว membrane (M) protein (transmembrane glycoprotein ชนิด III) และ envelope (E) protein อยู่ตรงท่ามกลาง S proteins ในเปลือกหุ้มไวรัส (viral envelope) CoVs ได้รับการตั้งชื่อตามลักษณะที่มีลักษณะเหมือนมงกุฎ โครงสร้างของ CoV virion แสดงให้เห็นได้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 อนุภาค Coronavirus Coronaviruses ถูกห่อหุ้มไว้ ไม่ได้มีการแบ่งกลุ่ม เป็นจีโนมไวรัส RNA สายเดี่ยว positive-sense (positive-sense single-stranded RNA virus genomes) ที่มีขนาดตั้งแต่ 26 ถึง 32 kilobases ซึ่งเป็นจีโนมของไวรัสอาร์เอ็นเอที่ใหญ่ที่สุดที่รู้จักกันดี ไวริออน (Virion) มีนิวคลีโอแคปซิด (nucleocapsid) ที่ประกอบด้วยจีโนมอาร์เอ็นเอ (genomic RNA) และ phosphorylated nucleocapsid (N) protein ซึ่งถูกฝังอยู่ใน phospholipid bilayers และปกคลุมด้วยโปรตีนส่วนหนาม (spike protein) สองชนิดที่แตกต่างกัน คือ spike glycoprotein trimer (S) ที่สามารถพบได้ใน CoV ทุกตัว และ hemagglutinin-esterase (HE) พบอยู่ใน CoV บางตัว membrane (M) protein (transmembrane glycoprotein ชนิด III) และ envelope (E) protein อยู่ตรงท่ามกลาง S proteins ในเปลือกหุ้มไวรัส (viral envelope) CoVs

วงศ์ย่อย (subfamily) ของ coronavirus ถูกแบ่งออกเป็น genotypically และ serologically ออกเป็นสี่จำพวก ได้แก่ α , β , γ และ δ coronaviruses β -coronavirus สามารถจำแนกได้อีกเป็น 4 สายพันธุ์ คือ lineage A-D มีเชื้อ CoV เกือบ 30 ชนิดที่ติดเชื้อมนุษย์ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ไก่ และสัตว์อื่นๆ การติดเชื้อ CoV ในมนุษย์เกิดจาก α - และ β -CoVs CoV เป็นเชื้อก่อโรคในมนุษย์ทั่วไป และ 30% ถึง 60% ของประชากรจีนมีผลบวกต่อแอนติบอดีต้าน CoV การติดเชื้อไวรัสมักเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งอาการและอาการแสดงโดยทั่วไป ได้แก่ มีไข้ ปวดศีรษะ และไอ ผู้ป่วยบางรายอาจมีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง ในทางตรงกันข้าม การติดเชื้อ SARS-CoV และ MERS-CoV อาจไม่แสดงอาการในระยะแรกจนกระทั่งปอดอักเสบรุนแรง หายใจลำบาก ภาวะไตวาย และถึงขั้นเสียชีวิต (รูปที่ 2)

การสังเกตทางจุลพยาธิวิทยาของเคสกรณีศึกษาของโรคในปอดในโรคซาร์ส ผู้ป่วยไม่เพียงแต่แสดง การตอบสนองการอักเสบที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อาการบวมน้ำและการแทรกซึมของเซลล์อักเสบ แต่ยังแสดง การผลัดผิวเซลล์เยื่อบุถุงลม (alveolar epithelial cells) อย่างรุนแรง, การขยายออกของผนังถุงลม (alveolar septum), มีความเสียหายต่อผนังกั้นกระดูกเข้าฟัน(alveolar septa) และช่องถุงลม(alveolar space)อยู่ในลักษณะที่จัดเป็นระเบียบอย่างชัดเจน ในทางพยาธิวิทยา การอักเสบรวมถึงการเสื่อมสภาพ (เนื้อร้าย) การแทรกซึมและการเกิด hyperplasia ดังนั้น การติดเชื้อ SARS-CoV สามารถทำให้เกิดการ เปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา การเสื่อมสภาพ การแทรกซึม และการเกิด hyperplasia ความเสียหายต่อปอด ช่องระหว่างเซลล์ผนังหลอดเลือดบ่งชี้ว่าการตอบสนองต่อการอักเสบมีบทบาทสำคัญตลอดการเกิดโรค ทั้งที่ เชื้อ CoV ก่อให้เกิดโรค

แม้ว่าพยาธิสภาพของโรคซาร์สและเมอร์สจะยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้ แต่ปัจจัยจากไวรัสและ โฮสต์มีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อ SARS-CoV และ MERS-CoV ระหว่างการติดเชื้อไวรัส ปัจจัยโฮสต์จะ กระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อไวรัส อย่างไรก็ตาม ควรสังเกตว่าการสร้างภูมิคุ้มกันสัมพันธ์กับการ ตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งอาจส่งผลให้เนื้อเยื่อปอดเสียหาย ทำงานบกพร่อง และลด สมรรถภาพของปอด ปัจจัยเคมีมีความสำคัญต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัส เนื่องจากมีผล บังคับต่อการขยายและตำแหน่งของเม็ดเลือดขาวในปอดของโฮสต์ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางสเปกตรัมของ ปัจจัยเคมีอาจนำไปสู่การตอบสนองภูมิคุ้มกันที่ไม่เหมาะสมอย่างรุนแรง ภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอหรือผิดทิศทาง อาจเพิ่มการจำลองแบบของไวรัส และทำให้เนื้อเยื่อเสียหาย ในทางตรงกันข้าม การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ ไวกินอาจก่อให้เกิดภาวะทางภูมิคุ้มกัน ในบทความทบทวนนี้ เรานำเสนอการวิเคราะห์บทบาทของ cytokines ที่หลังจากการติดเชื้อ CoV และผลกระทบที่อาจเป็นอันตรายต่อระบบทางเดินหายใจและเนื้อเยื่อ อื่นๆ

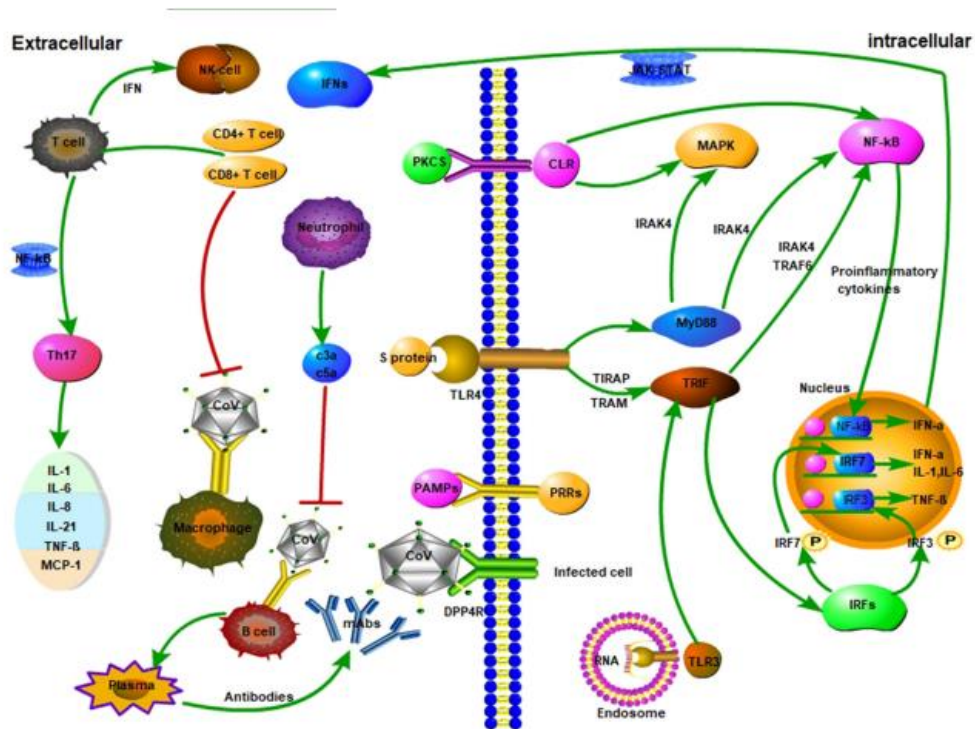
2. การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติ (INNATE IMMUNE RESPONSE)

2.1 ตัวรับการจดจำเชื้อโรค(Pathogen-recognition receptors)

ระบบภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติของโฮสต์ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสโดยใช้ pattern recognition receptors(PRR) เพื่อจดจำPathogen-associated molecular pattern(PAMPs) ในปัจจุบัน PRRs ที่รู้จัก กันส่วนใหญ่ ประกอบไปด้วย toll-like receptor (TLR), RIG-I-like receptor (RLR), NOD-like receptor (NLR), C type lectin-like receptors (CLmin), และ free-molecule receptor ใน cytoplasm เช่น cGAS, IFI16, STING และ DAI เป็นต้น

2.2 toll-like receptor (TLR)

การจดจำ PAMPs โดย Toll-like receptors (TLRs) ประกอบด้วย lipids, lipoproteins, proteins, และ nucleic acids ของต้นกำเนิด bacterial, viral, parasite และ fungal การจดจำ PAMPs โดย TLR ยังเกิดขึ้นใน cell membranes, endosomes, lysosomes, endocytolysosomes และตำแหน่งอื่นๆ ในเซลล์ TLR ที่แตกต่างกันสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางชีวภาพที่แตกต่างกันผ่านการกระตุ้นโปรตีนตัวเชื่อมต่อ (adaptor proteins) ที่แตกต่างกันในภายหลัง เช่น MyD88, TIRAP, TRIP และ TRAM แต่ adaptor proteins เหล่านี้ทั้งหมดมีโครงสร้าง Toll/Interleukin-1 receptor (TIR) ร่วมกัน MyD88 เป็นสมาชิกในวงศ์ TIR ที่ถูกระบุเป็นครั้งแรก ซึ่งทำหน้าที่เป็น adaptor proteins โดย TLR เกือบทั้งหมดยกเว้น TLR3 ส่วนใหญ่กระตุ้นการทำงานของปัจจัยการถอดรหัส NF- κ B และเส้นทาง mitogen-activated protein kinases เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของปัจจัยการอักเสบ แตกต่างจาก MyD88 ตรงที่ TRIF เป็น adaptor proteins ของ TLR3 และ TLR4 ซึ่งกระตุ้นปัจจัยการถอดรหัส IRF3 และ NF- κ B เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของ type I interferon และปัจจัยการอักเสบของภูมิคุ้มกัน หน้าที่ของ TRAM และ TIRAP คือการรับโมเลกุล TRIF ไปยังตัวรับ TLR4 และ MyD88 ไปยังตัวรับ TLR2 และ TLR4 ดังนั้น เส้นทางส่งสัญญาณ TLR จึงถูกจัดประเภทเป็นเส้นทางที่ขึ้นกับ MyD88 ซึ่งทำงานเพื่อกระตุ้นปัจจัยการอักเสบของภูมิคุ้มกัน และเส้นทางที่ขึ้นกับ TRIF ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น type I interferon และปัจจัยการอักเสบ หลังจากที่ TLR ถูกกระตุ้นโดย PAMP ที่เกี่ยวข้องกับ MyD88 จะรับ busy-1 receptor-related kinases IRAK4, IRAK1, IRAK2 และ IRAK-M IRAK4 มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น NF- κ B และ MAPK ดาวนสตรีมของ MyD88 IRAK1 ได้ต่อกับ TRAF6 ซึ่งทำให้เกิดการแพร่หลายของ K63 และอำนวยความสะดวกในการแพร่หลายของ NEMO เพื่อกระตุ้น NF- κ B เส้นทางที่ขึ้นกับ TRIF จะกระตุ้น IRF3 และ NF- κ B นอกเหนือจากการกระตุ้น NF- κ B เส้นทางที่ขึ้นกับ TRIF พวกมันยังกระตุ้น IRF3 และ interferon- β



รูปที่ 2 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวของการติดเชื้อ Coronaviruses (CoV) ระหว่างการติดเชื้อ A, CoV แพร่เข้ามา macrophages และจากนั้นจะนำเสนอ CoV antigens ไปยัง T cells กระบวนการนี้นำไปสู่การกระตุ้นและการสร้างความแตกต่างของ T cells ซึ่งรวมถึงการผลิต cytokines ที่เกี่ยวข้องกับชุดย่อยของ T cells ที่ต่างกัน (กล่าวคือ Th17) ตามด้วยการปล่อย cytokines จำนวนมากสำหรับการขยายการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน การผลิตตัวกลางเหล่านี้อย่างต่อเนื่องเนื่องจากการคงอยู่ของไวรัสมีผลเสียต่อ NK และการกระตุ้นเซลล์ CD8 T อย่างไรก็ตาม เซลล์ CD8 T ผลิตตัวกลางใกล้เคียงที่มีประสิทธิภาพอย่างมากในการขจัด CoV B การเกาะติดของ CoV กับ DPP4R บน host cell ผ่านโปรตีน S ทำให้เกิดจีโนม RNA ใน cytoplasm การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ dsRNA สามารถสร้างขึ้นได้บางส่วนในระหว่างการจำลองแบบ CoV TLR-3 ไวต่อ dsRNA และลำดับของเส้นทางการส่งสัญญาณ (การกระตุ้น IRF และ NF-κB ตามลำดับ) ถูกกระตุ้นเพื่อผลิต type I IFNs และ cytokines ที่มีการอักเสบ การผลิต IFN ประเภท IFN มีความสำคัญในการเพิ่มการปลดปล่อยโปรตีนต้านไวรัสเพื่อป้องกันเซลล์ที่ไม่ติดเชื้อ บางครั้ง โปรตีนเสริมของ CoV สามารถรบกวนการส่งสัญญาณ TLR-3 และจับ dsRNA ของ CoV ในระหว่างการจำลองแบบเพื่อป้องกันการกระตุ้น TLR-3 และหลีกเลี่ยงการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน TLR-4 อาจรู้จักโปรตีน S และนำไปสู่การกระตุ้นของ cytokines ที่ก่อให้เกิดการอักเสบผ่านเส้นทางการส่งสัญญาณที่ขึ้นกับ MyD88 ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ไวรัสทำให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่ง การหลั่งของ chemokines และ cytokines ในปริมาณมาก (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β และ MCP-1) ได้รับการส่งเสริมในเซลล์ที่ติดเชื้อเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ CoV ในทางกลับกัน chemokines และ cytokines เหล่านี้จะคัดเลือก lymphocytes และเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่ติดเชื้อ เส้นสีแดงหมายถึงผลกระทบที่ยั่งยืน เส้นสีเขียวหมายถึงผลกระทบการกระตุ้น

2.3 RIG-I-like receptors

RIG-I-like receptors (RLRs) ประกอบด้วยสมาชิกในวงศ์ H RIG-I (DDX58), MDA5 (IFIH) และ LGP2 รู้จักกรดนิวคลีอิกของไวรัส RNA เป็นหลัก พวกเขามีโครงสร้าง helicase structure RNA DEXD/H-box และโครงสร้าง C terminal termination structure (CTD) ในขณะที่ RIG-I และ MDA5 มีโครงสร้าง N-terminal caspase recruitment structure (CARD) ไปถึงปฏิสัมพันธ์กับดาวน์สตรีม adapter MAVS

โครงสร้าง C-terminal RNA helicase และ CTD ได้รับการพิจารณาให้รู้จัก RNA และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของมันต้องการ ATP เพื่อให้โครงสร้าง CARD มีปฏิสัมพันธ์กับ MAVS

RIG-I ถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อไวรัส RNA หลายชนิด รวมถึงไวรัสไข้หวัดใหญ่ A (IAV), Newcastle disease virus (NDV), Sendai virus (SeV), ไวรัสปากเปื่อย (VSV), ไวรัสหัด (MV) และ ไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ลักษณะทั่วไปของไวรัส RNA คือ short double-stranded ที่มีโครงสร้าง triphosphate structure และ complementary ends หรือโครงสร้าง poly-U/UC-rich structure รูปที่ 2 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวของการติดเชื้อ coronaviruses (COV) ในระหว่างการติดเชื้อ A, COV ติดเชื้อ macrophages แล้วมากกว่านั้น macrophages จะนำเสนอแอนติเจน CoV antigens ไปยัง T cells กระบวนการนี้นำไปสู่การกระตุ้นและการสร้างความแตกต่างของ T cells ซึ่งรวมถึงการผลิต cytokines ที่เกี่ยวข้องกับชุดย่อยของ T cells ที่ต่างกัน (กล่าวคือ Th17) ตามด้วยการปล่อย cytokines จำนวนมากสำหรับการขยายการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันการผลิอย่างต่อเนื่องของผู้ใกล้เคียงเหล่านี้เนื่องจากการคงอยู่ของไวรัสมีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์ NK cell และ CD8 T cell อย่างไรก็ตามเซลล์ CD8 T ผลิตผู้ใกล้เคียงที่มีประสิทธิภาพมากเพื่อล้าง COV B สิ่งที่มาของ COV กับ DPP4R บน Host cells ผ่าน S protein นำไปสู่การปรากฏตัวของ genomic RNA ใน cytoplasm การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อ dsRNA สามารถสร้างได้บางส่วนในระหว่างการจำลองแบบ COV TLR - 3 มีความไวโดย dsRNA และลดเส้นทางการส่งสัญญาณ (การกระตุ้น IRFs และ NF - κ B ตามลำดับ) จะถูกกระตุ้นเพื่อผลิต produce type I IFNs และ ส่งเสริมการอักเสบ cytokines การผลิต IFNs Type I เป็นสิ่งสำคัญในการเพิ่มการปลดปล่อยโปรตีนต้านไวรัสเพื่อป้องกันเซลล์ที่ไม่ติดเชื้อ บางครั้ง โปรตีนเสริมของ CoV สามารถรบกวนการส่งสัญญาณ TLR-3 และจับ dsRNA ของ CoV ในระหว่างการจำลองแบบเพื่อป้องกันการกระตุ้น TLR-3 และหลีกเลี่ยงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน TLR-4 อาจรู้จัก S Protein และนำไปสู่การกระตุ้นของการอักเสบ cytokines ผ่านเส้นทางการส่งสัญญาณที่ขึ้นกับ MyD88 ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ไวรัสทำให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่ง การหลั่ง chemokines และ cytokines จำนวนมาก (IL - 1, IL - 6, IL - 8, IL - 22, TNF - β และ MCP - 1) ได้รับการส่งเสริมในเซลล์ที่ติดเชื้อเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ COV chemokines และ cytokines เหล่านี้ในทางกลับกันรับ lymphocytes และ leukocytes ไปยังที่ตั้งของการติดเชื้อ เส้นสีแดงอ้างถึงผลการยับยั้งเส้นสีเขียวอ้างถึงผลการกระตุ้น nucleocapsid Proteins ที่มี triphosphate RNA ที่ 5' - end สามารถรับรู้ได้โดย RIG - I double-stranded RNA ที่มีกรดสองเท่าที่ 5' - end สามารถรับรู้ได้โดย RIG - I เมื่อโครงสร้าง CTD รับรู้ถึงปลาย 5'-terminal triphosphate ของไวรัส การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ขึ้นกับ ATP จะนำโครงสร้าง CTD มาสร้างคอมเพล็กซ์ด้วย double-stranded RNA จากนั้นโครงสร้าง CARD จะถูกปลดปล่อยจากการยับยั้งตัวเองและปฏิสัมพันธ์กับ MAVS

MDA5 รับรู้ถึง RNAs ของ picornaviruses รวมถึง poliovirus (PV) และ encephalomyocarditis virus (EMCV) MDAS-RNA ที่ได้รับการยอมรับนั้นโดยมีลักษณะ RNAdouble-stranded RNA ยาวมากกว่า 1 kbp การวิเคราะห์โครงสร้าง Crystal structure แสดงให้เห็นว่าโครงสร้าง Helicase และ CTD ของ MDA5 นั้นล้อมรอบด้วย RNA ที่มี double-stranded RNA เช่นเดียวกับ RIG - I อย่างไรก็ตาม โครงสร้าง CTD ของ MDA5 ไม่มีโครงสร้าง hat structure และโครงสร้าง hat structure จำเป็นต้องมีปฏิสัมพันธ์ของ triphosphate RNA ที่ 5'-end โครงสร้าง CTD ของ MDA5 โต้ตอบโดยตรงกับ double-stranded RNA ดังนั้น RNA 5' - end สามารถถูกปล่อยได้อย่างอิสระ

2.4 Nucleotide-binding และ oligomerization domain-like receptors

Nucleotide-binding และ oligomerization domain-like receptors เป็นคลาสของ pattern recognition receptors ซึ่งรับรู้ส่วนประกอบของเชื้อโรคและมีการบรรจุ NOD structure เพื่อป้องกัน สมาชิกในวงศ์ตัวรับ NLR แบ่งออกเป็นสามคลาสย่อยตามหน้าที่ของพวกเขา คลาสย่อย NLR แรกสร้างคอมเพล็กซ์ที่มีโปรตีนหลากหลายชนิดและคอมเพล็กซ์เหล่านี้ถูกกำหนดให้เป็น inflammasome ที่มีโปรตีน NLR อย่างน้อยแปดตัวรวมถึง NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRC4, NLRC5 และ AY2 คลาสย่อยที่สองมีความสำคัญต่อการทำซ้ำและการงอกของตัวอ่อน คลาสย่อยที่สามประกอบด้วย NLR อย่างเป็นระเบียบ NLR เหล่านี้เป็นเส้นทางการส่งสัญญาณการอักเสบเชิงบวหรือเชิงลบ

2.5 C-type lectin-like receptor

C-type lectin-like receptor (CLRs) เป็นกลุ่มขนาดใหญ่ที่สามารถละลายน้ำได้ เป็น transmembrane pattern recognition receptors ที่มีสมาชิกมากกว่า 1,000 สมาชิก ซึ่งแสดงให้เห็นอย่างมากมายใน myeloid cells เนื่องจากโครงสร้างโมทีฟของมันในบริเวณภายในเซลล์ที่มีเส้นทางการส่งสัญญาณหลายทาง CLR receptor จึงมีฟังก์ชันที่หลากหลาย รวมถึงการยึดเกาะของเซลล์ การชักนำให้เกิดเอนโดไซโทซิส แบคทีเรียโอเพจ การซ่อมแซมเนื้อเยื่อ การกระตุ้นเกล็ดเลือด และการตอบสนองของภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ มีสองวิธีหลักในการกระตุ้นให้ CLR receptor ทำงาน ในเซลล์ ประเภทแรกคือการกระตุ้นโดยตรง เช่น macrophage-induced Mincle receptors และ macrophage-induced CLEC4E receptors และ Dectin-2 (CLEC6A) receptors ประเภทที่สองคือการกระตุ้น receptor ให้ทำงานโดยการทำงานของ HAM-like motifs ใน intracellular tail ของ receptor เช่น Dectin-1 (CLEC7A) และ DNGR-1 (CLEC9A) กลไกทั้งสองเกี่ยวข้องกับการจัดหา acidified spleen tyrosine kinases ซึ่งจะส่งเสริม CARD9, B-cell lymphoid tissue 10 (BCL10), และการก่อตัวของมอลต์ลเชิงซ้อน ในขณะที่เดียวกัน apoptosis-related granule-like proteins ซึ่งรวมไปถึง ASC ถูกทำให้เป็นกรดโดย SyK และ JNK และ PKCS ก็เป็นองค์ประกอบสำคัญใน

เส้นทางเช่นกัน เส้นทางส่งสัญญาณกระตุ้น downstream molecules ซึ่งรวมไปถึง NF- κ B และ MAPK และกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ต่างๆ ซึ่งรวมถึง cell phagocytosis การเจริญเต็มที่ของเซลล์ DC และเคมีบำบัดในเซลล์

2.6 Cytoplasmic DNA receptor

Exogenous microbial DNA ได้รับการรับรู้โดย host DNA receptor นอกจาก TLR9 ในตระกูล TLR แล้วนั้น Cytoplasmic DNA receptor (CDR) ก็สามารถจดจำ DNA CpG islands ได้ มีการระบุ CDR มากกว่า 10 รายการที่กระจายอยู่ในไซโตพลาสซึม รวมไปถึง AIM2-like receptors (ALRs), DNA-dependent activator of IFN-regulatory factor (DAI), interference stimulator of interferon gene (STING), leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1 (LRRFIP1), DExD/H-box RNA helicase (DDX), Meiotic recombinant protein 11 Homolog A (MRE11), RNA polymerase III (Pol III), DNA dependent protein kinase (DNA-PK), DNA repair-related proteins Rad50, cyclic GMP-AMP synthase (cGAS), และ Sry-related HMG box 2 (Sox2) และ DAI ได้รับรู้ถึง Z-type DNA และ B-type DNA ซึ่งไม่ได้ขึ้นอยู่กับความจำเพาะของลำดับแต่ขึ้นอยู่กับความยาวของ DNA โดยที่ AIM2 ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ของ double-stranded DNA นอกจากนี้ Exogenous microbial DNAs ยังถูกรับรู้โดย host DNA receptors อีกด้วย มีการรายงานว่ IFI16 และ cGAS เป็น novel DNA receptors ที่เป็นสื่อกลางในการจดจำ cytosolic DNA และทำให้เกิด type I interferon

2.7 Type I interferons

เมื่อไวรัสทำการบุกรุกโฮสต์ ตัว PRR ในขั้นต้นจะรู้จักกรดนิวคลีอิกของไวรัส โดยจะทำการรวบรวม signal adapter protein แบบจำเพาะ กระตุ้น IRF3 และ IRF7 ก่อนที่จะย้ายไปยังนิวเคลียส และกระตุ้นการสังเคราะห์ type I interferons (IFNs) เมื่อ Type I IFNs ได้ไปกระตุ้นการทำงานเส้นทางสัญญาณ downstream JAK-STAT การส่งเสริมการแสดงออกของ IFN-stimulated genes (ISGs) ก็จะออกมาด้วย

ในฐานะที่เป็นโมเลกุลต้านไวรัสที่สำคัญของโฮสต์ IFN จะจำกัดการแพร่กระจายของไวรัส และมีบทบาทกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อส่งเสริม phagocytosis ของ macrophage ของแอนติเจน รวมถึงการจำกัดเซลล์ NK ของเซลล์เป้าหมายที่ติดเชื้อและเซลล์ T/B ดังนั้น การปิดกั้นการผลิต IFN จึงมีผลโดยตรงต่อการอยู่รอดของไวรัสในโฮสต์จนถึงปัจจุบัน PRR แบ่งออกเป็นสามประเภทตามรูปแบบการดำรงอยู่: ประเภท membrane type ประกอบด้วย TLR2, TLR4, mannose receptor (MR), scavenger receptor (SR) ; ประเภทสารคัดหลั่งประกอบ mannose-binding lectin (MBL) และ C-reactive protein (CRP); ชนิดไซโตพลาสซึมประกอบด้วย TLR3, TLR7/8 และ NLR ในหมู่พวกมัน PRRที่เกี่ยวข้องกับการผลิตของ IFN ส่วน

ใหญ่รวมถึง TLR, RLR และ NLR เส้นทางการส่งสัญญาณทำให้เกิดการผลิต IFN แบบดาวนัสตริม เมื่อติดเชื้อในเซลล์ plasma-like dendritic cells (pDCs) กรด nucleic acids ของไวรัสจะถูกจดจำโดย TLR7/TLR9 เพื่อกระตุ้นการผลิต cytokine ที่มีการอักเสบ และ type I IFNs ที่เป็นสื่อกลางโดย NF- κ B และ IRF7 การติดเชื้อ VSV ทำให้เกิดการแสดงออกของ miR-146a ใน macrophages ผ่านเส้นทางที่ขึ้นกับ RIG-I/NF- κ B และความผิดปกติของเส้นทางการส่งสัญญาณ JAK-STAT ส่งผลกระทบต่อการแพร่กระจายของไวรัส

แม้ว่า SARS-CoV และ coronaviruses อื่นๆ จะไวต่อ IFN-a/b แต่ไวรัสเหล่านี้ยังคงทำให้เกิดโรคได้สูง ตามรายงานโปรตีน N protein ทำหน้าที่เป็นศัตรูของโปรตีนหลบหนีจากภูมิคุ้มกันและการตอบสนองของโฮสต์ interferon มีรายงานว่า การติดเชื้อ EV71 ลดระดับ JAK1, p-JAK1 และ p-TYK2 ยับยั้ง p-STAT1/2 และบล็อกเส้นทางการส่งสัญญาณ JAK-STAT ที่เป็นสื่อกลางโดย type I IFNs ซึ่งจะเป็นการขัดขวางการทำงานของ IFN และส่งเสริมการจำลองแบบ EV71 และการขยายพันธุ์ในเซลล์ host cells ไวรัสอีโบลา (EBOV) ส่งเสริมปัจจัยการยับยั้งสัญญาณไซโตไคน์-1 (SOCS1) และบล็อกเส้นทางการส่งสัญญาณ JAK-STAT โดยจับโดยตรงกับ phosphorylated JAK ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้น JAK นอกจากนี้ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ A สามารถยับยั้งเส้นทางปลายทางของ IFN-I ได้โดยการกระตุ้นการแสดงออกของ SOCS3

2.8 Dendritic cells

Dendritic cells (DCs) มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติและภูมิคุ้มกันแบบการปรับตัว ในฐานะที่เป็นเซลล์ที่สร้างแอนติเจนที่แข็งแรงที่สุดในสิ่งมีชีวิต พวกมันสามารถกระตุ้นการกระตุ้นของ T-lymphocytes และ B lymphocytes ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงเป็นการรวมภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติและการปรับตัว DC ที่ยังเติบโตเต็มที่ที่มีความสามารถในการย้ายถิ่นที่แข็งแกร่ง และ DCs ที่เติบโตเต็มที่ที่สามารถกระตุ้น T cell ได้อย่างมีประสิทธิภาพในการเชื่อมโยงศูนย์กลางของการเริ่มทำงาน การควบคุม และการบำรุงรักษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ดังนั้น เมื่อกระบวนการเจริญเติบโตเต็มที่ของ DCs ถูกปิดกั้น มันจะส่งผลโดยตรงต่อการเริ่มต้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวที่ตามมา เซลล์สารตั้งต้น DC แยกความแตกต่างออกโดยการเพิ่มตัวเหนี่ยวนำเช่น GM-CSF, IL-4 และ TNF- α อย่างไรก็ตาม เซลล์สารตั้งต้นของ DC ไม่สามารถแยกความแตกต่างออกเป็น DC ได้หากถ่ายด้วยโปรตีน HIV-1 Nef ต่อหน้าตัวกระตุ้นบ่งชี้ว่า Nef บล็อกการสร้างความแตกต่างของเซลล์สารตั้งต้น DC ให้เป็น DC ที่เจริญเต็มที่ ทั้งโปรตีนหลักและโปรตีน NS3 ของ HCV ยับยั้งการแสดงออกของโมเลกุล CD1a, CD1b และ DC-SIGN บนเซลล์ peripheral blood mononuclear precursor cells (PBMC) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการพัฒนา peripheral blood mononuclear precursor cells ไปยัง DC นอกจากนี้ HIV-1 ยังลดทอนแอนติเจน major histocompatibility antigen I (MHC I) บนพื้นผิวของ DC ซึ่งจะช่วยลดความสามารถของ DC ในการนำเสนอแอนติเจนของไวรัส การติดเชื้อ HIV-1 ช่วยเพิ่มการแสดงออกของ DC-specific intercellular

adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN) นั้นจึงยับยั้ง CC chemokine receptor 7 (CCR7) และ MHC-II ซึ่งเป็นตัวรับที่สำคัญของ DC homing ผลลัพธ์เหล่านี้บ่งชี้ว่าการติดเชื้อไวรัสรบกวนการสร้าง ความแตกต่างและการทำงานของ DCs ขัดขวางการตอบสนองภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวที่ตามมาซึ่งอาศัยสื่อกลางโดย DCs และทำให้ไวรัสหลบเลี่ยงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวของโฮสต์ได้สำเร็จ

2.9 Defensins

Defensins เป็นตระกูลของโมเลกุลเปปไทด์ของยาปฏิชีวนะภายในร่างกาย ซึ่งมีอยู่อย่างแพร่หลายในมนุษย์ สัตว์ และพืช และมีความสำคัญต่อระบบการป้องกันโดยธรรมชาติของโฮสต์ Defensins มีฤทธิ์ต้านจุลชีพในวงกว้าง การทดลองการยับยั้งในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า defensins มีผลในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา มัยโคพลาสมา หนองในเทียม สไปโรเชต เซลล์เนื้องอก และไวรัส

Defensins ของ neutrophils ในมนุษย์และกระต่ายมักพบใน eosinophilic granules ของ neutrophils พวกมันคือ cationic polypeptides composed โมเลกุลขนาดเล็กที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 29 ถึง 34 ตัวที่ตกค้างโดยมีน้ำหนักโมเลกุลสัมพัทธ์เท่ากับ 3500 ถึง 4000 dolt และพันธะ intramolecular disulfide bond สามพันธะ เป็นส่วนประกอบหลักของ neutrophils ที่ไม่ขึ้นกับการฆ่าเชื้อโรคด้วยออกซิเจน α -defensin HNP-1 ของมนุษย์ยับยั้งไวรัส herpes simplex virus ชนิดที่ I และชนิดที่ II (HSV-1 และ HSV-2), cytomegalovirus (CMV), VSV และ IAV Defensin ที่บริสุทธิ์ของหนูตะเภา กระต่าย และหนูแรทมีฤทธิ์ต้าน HIV-1 ที่อ่อนแอ

อย่างไรก็ตามการศึกษาบางชิ้นพบว่า neutrophil defensin ของมนุษย์บริสุทธิ์ (HNP1-3) และ rabbit neutrophil defensins (RNP1-5) ไม่สามารถยับยั้งหรือฆ่า SARS-CoV ได้

3. Adaptive Immune Responses

3.1 การตอบสนองของ T-cell

MERS-CoV และ SARS-CoV เป็น β -coronaviruses ที่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างที่ร้ายแรงและเกิดอาการนอกปอดได้ โดย T cells, CD4+ T cells, และ CD8+ T cells มีบทบาทในต้านไวรัสโดยเฉพาะโดยทำการปรับสมดุลในการต่อสู้กับเชื้อโรคและความเสี่ยงของการเกิดภูมิคุ้มกันผิดปกติหรือการอักเสบอย่างมากมาย CD4+ T cells ได้กระตุ้น virus-specific antibodies โดยกระตุ้น T-dependent B cells อย่างไรก็ตาม เซลล์ CD8+ T นั้นเป็นพิษต่อเซลล์และสามารถฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสได้ เซลล์ CD8+ T คิดเป็นประมาณ 80% ของเซลล์ที่เกิดการอักเสบแทรกทั้งหมดในสมองเนื้อเยื่อในปอดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV และมีบทบาทสำคัญในการจัดการ CoV ในเซลล์ที่ติดเชื้อและกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ให้บาดเจ็บ นอกจากนี้ โดยการเปรียบเทียบหนู BALB/c ที่ขาด T-cell (แปลงโดย ad5-hdp4) กับกลุ่มควบคุม และหนูที่ขาด B-cell นักวิจัยบางคนระบุว่า T-cell สามารถอยู่รอดในปอดที่ติดเชื้อและทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อได้ โดยเน้นถึงบทบาทที่สำคัญของ T-cell มากกว่า B-cell ในการควบคุมการเกิดโรคของการติดเชื้อ MERS-CoV โดยการตอบสนองของ T-cell ที่ทำปฏิกิริยาข้ามกันนั้นทำให้ MERS-CoV ลดลง อย่างไรก็ตาม เซลล์ CD4+ T มีความไวต่อการติดเชื้อ MERS-CoV มากกว่า และการลดลงของเซลล์ CD8+ T ไม่ส่งผลกระทบต่อชะลอการจำลองแบบของไวรัสในขณะที่ติดเชื้อ SARS-CoV การลดลงของเซลล์ CD4+ T เกี่ยวข้องกับลดการจัดหาลิมโฟไซต์ในปอดและการทำให้แอนติบอดีและการผลิตไซโตไคน์เป็นกลางส่งผลให้เกิด immune-mediated interstitial pneumonitis และการกำจัด SARS-CoV ออกจากปอดที่ล่าช้า นอกจากนี้ T helper cells ยังผลิตไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบผ่าน NF- κ B signaling pathway ด้วย ซึ่ง IL-17 cytokines ได้ทำการจัดหา monocytes และ neutrophils ไปยังตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยการอักเสบและกระตุ้น cytokine และ chemokine แบบดาวนสตรีมอื่น ๆ เช่น IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β และ MCP-1

ในทางกลับกัน MERS-CoV จะกระตุ้นการตายของ T-cell โดยทำการกระตุ้นเส้นทางการตายของเซลล์ทั้งภายในและภายนอก บริเวณที่มีลักษณะเหมือน BH3 แบบใหม่ที่ตั้งอยู่ใน C-terminal cytosolic domain ของโปรตีน SARS-CoV ทำหน้าที่เป็นสื่อกลางในการจับกับ Bcl-xL และกระตุ้นการตายของเซลล์ T-cell ซึ่งในระยะหลังของการติดเชื้อนั้น การลดลงของ T-cell ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสอาจทำให้การติดเชื้อยาวนานที่ขึ้นและไปช่วยเพิ่มการอยู่รอดให้แก่ไวรัส

การกลับมาปรากฏของ SARS-CoV ยังคงเป็นปัญหาที่น่าสังเกต โดย SARS-CoV-specific T cells ได้รับการตรวจคัดกรองในผู้ป่วย SARS ระยะพักฟื้น ซึ่งการตอบสนองของหน่วยความจำ T-cell ที่ตรวจพบทั้งหมดมุ่งเป้าไปที่โปรตีนโครงสร้างของ SARS-CoV และการตอบสนองของ CD8+T cell สองครั้งต่อเมมเบรน SARS-CoV (M) และโปรตีน Nucleocapsid (N) มีลักษณะจำเพาะโดยการวัดข้อจำกัด HLA ของพวกมันและบริเวณ T cell epitope ได้น้อยที่สุด นอกจากนี้ ปฏิกิริยาเหล่านี้จะคงอยู่ยาวนานถึง 11 ปีหลังการติดเชื้อ ซึ่งจะยังแสดงให้เห็นการขาดปฏิกิริยาข้ามกัน (Cross-reactivity) ของการตอบสนองของ CD8+T cell กับ MERS-CoV

ผลการวิจัยในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองของ T-cell ต่อโปรตีน S และโปรตีนโครงสร้างอื่นๆ (รวมถึงโปรตีน M และ N) นั้นคงอยู่ยาวนานและต่อเนื่อง นี่เป็นหลักฐานที่ใช้สำหรับการออกแบบวัคซีนโรคซาร์สที่ประกอบด้วยโปรตีนโครงสร้างของไวรัส ซึ่งสามารถกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์หน่วยความจำที่โดดเด่น มีประสิทธิภาพ และระยะยาวต่อไวรัส

3.2 การตอบสนองโดยการใช้สารน้ำ (Humoral Immune Response)

ชุดย่อยของ B-cell ที่มีลักษณะพีโนไทป์แบบ naive, non-isotype-switched, เซลล์หน่วยความจำ และเซลล์ที่สร้างแอนติบอดีที่สะสมใน CoVs การกระตุ้นแอนติเจนของการติดเชื้อ MERS-CoV ได้ถูกทำให้ชัดเจนโดยใช้ specific 9-mer peptide “CYSSLILDY” ซึ่งตั้งอยู่ที่ตำแหน่ง 437 ถึง 445 ภายในบริเวณ S glycoprotein ในการจัดลำดับนั้นมี B cell antigenicity plot สูงที่สุดและมีความสามารถในการสร้างปฏิสัมพันธ์กับ MHCII alleles ในการจำลองด้วยคอมพิวเตอร์มากที่สุด โดยรายงานระบุว่าภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความสำคัญต่อการควบคุมระยะที่คงอยู่ของการติดเชื้อ CoV และมีการอธิบายเกี่ยวกับแอนติบอดีเพิ่มเติมที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อ MERS-CoV รวมถึง MCA1, CDC-C2, CSC-C5, CDC-A2, CDC-A10, MERS-GD27 และ MERS-GD33

ระบบคอมพลีเมนต์ (Complement system) นั้นมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองภูมิคุ้มกันของโฮสต์ต่อการติดเชื้อ CoV ในขั้นต้นระบุว่าเป็นส่วนเสริมที่ไวต่อโฮสต์และไม่จำเพาะต่อวิธภูมิคุ้มกันแบบปรับตัว โดยระบบคอมพลีเมนต์นั้นเป็นหนทางที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดในการตรวจหาและตอบสนองต่อแอนติเจนจากภายนอก ด้วยศักยภาพที่จะทำลายเนื้อเยื่อของโฮสต์ ระบบคอมพลีเมนต์จึงถูกควบคุมอย่างเข้มงวด โดยการยับยั้งโปรตีนในซีรัม โดยโปรตีนที่เข้ารหัสด้วยไวรัสช่วยให้พวกมันหลบเลี่ยงการตรวจพบโดยระบบคอมพลีเมนต์ ซึ่งบ่งชี้ว่าคอมพลีเมนต์นั้นมีความสำคัญต่อการตอบสนองต่อไวรัส ซึ่ง C3a และ C5a มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการอักเสบและสามารถกระตุ้นการจัดหาเซลล์อักเสบและการกระตุ้น neutrophil โดยการปิดล้อม C3a และ C5a ทำหน้าที่เป็นการรักษาอาการบาดเจ็บที่ปอดเฉียบพลัน และแอนติบอดีต่อต้าน C5a แสดงให้เห็นเพื่อปกป้องหนูจากการติดเชื้อ MERS-CoV ซึ่งการติดเชื้อ SARA-CoV กระตุ้นเส้นทางเสริมและการส่งสัญญาณเสริมในการก่อให้เกิดโรค

3.3 การตอบสนองของแอนติบอดีต่อการติดเชื้อไวรัสโคโรนา

การตอบสนองของแอนติบอดี ในร่างกาย เป็นการผสมกันระหว่างแบบไดนามิกและซ้ำของ monoclonal antibodies (mAbs) ซึ่งทำงานร่วมกันเพื่อกำหนดเป้าหมายโดเมนแอนติเจนที่แตกต่างกันบนของ envelope glycoprotein สิ่งสำคัญคือต้องตรวจสอบว่าแอนติบอดีมีประสิทธิภาพในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวต่อการติดเชื้อ MERS-CoV หรือไม่ การวิจัยจากทั่วโลกได้อธิบายเกี่ยวกับ monoclonal antibodies มากกว่า 20 ชนิด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นแอนติบอดีของมนุษย์หรือมีความเป็นมนุษย์ ไวรัสได้ทำการใช้ spike proteins เป็นปัจจัยการยึดเกาะเพื่ออำนวยความสะดวกในการเข้าสู่โฮสต์ผ่าน Receptor พิเศษที่เรียกว่า dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) ซึ่ง Receptor นี้ถือเป็นปัจจัยสำคัญในการส่งสัญญาณและการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ได้มาและการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ดังนั้น

เมื่อเทียบกับการเตรียมวัคซีนที่ใช้เวลานาน การกำหนด monoclonal antibodies ต่อโปรตีนเหล่านี้จึงมีผลในการป้องกันที่ดีกว่า

Monoclonal antibody ของมนุษย์ (m336) ที่แยกได้จากคลังแสดงแบคทีเรียโอเฟจที่ทำปฏิกิริยากับบริเวณ receptor-binding ของ MES coronavirus spike protein และแสดงฤทธิ์การทำให้เป็นกลางอย่างแรงต่อ MES-CoV ในหลอดทดลอง โดย Monoclonal antibody ของมนุษย์ (m336) แสดงฤทธิ์การทำให้เป็นกลางสูงต่อ MERS-CoV ในหลอดทดลอง และ m336 เข้าไปลดระดับ RNA ของปอดลง 40,000 ถึง 90,000 เท่า โดยพบว่าหลังจากการมีติดเชื้อ MERS-CoV ลิงก็ได้รับการรักษาด้วย high-titer hyperimmune plasma หรือ monoclonal antibody m336 ทั้งสองกลุ่มบรรเทาอาการของโรคทางคลินิกได้ แต่พบการลดลงของปริมาณไวรัสทางเดินหายใจในกลุ่มพลาสมาที่มีภูมิต้านทานสูงเท่านั้น แม้ว่าทั้งพลาสมาที่มีภูมิต้านทานสูงและการรักษาด้วย m336 จะช่วยบรรเทาโรคของลิงมาร์โมเสททั่วไป แต่ก็ไม่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์อย่างไรก็ตาม พบว่า HMAb m336 ช่วยลดระดับ RNA ของไวรัสและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับไวรัสในเนื้อเยื่อปอดของกระต่ายอย่างมีนัยสำคัญ โดยส่วนของหนูที่ถูกเพาะเชื้อด้วยอนุภาคนาโน S ได้ผลิตแอนติบอดีที่เป็นกลางในระดับสูงเพื่อต่อต้านไวรัสที่คล้ายคลึงกัน และแอนติบอดีเหล่านี้ไม่มีการป้องกันแบบข้ามสายพันธุ์ด้วย heteroviruses ในอีกรณีนึง ฟังพอนที่สร้างภูมิคุ้มกันจะสร้างปฏิกิริยาแอนติบอดีที่เป็นกลางอย่างรวดเร็วและแข็งแกร่งกว่าสัตว์ควบคุมอย่างไรก็ตามพบปฏิกิริยาการอักเสบที่รุนแรงในเนื้อเยื่อตับหลังจากได้รับการกระตุ้นจาก SARS-CoV แล้ว ทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของโปรตีน SARS-CoV S นั้นสัมพันธ์กับโรคตับอักเสบที่เพิ่มขึ้นในอีกทางหนึ่งก็มีการศึกษาระยะเวลาของ SARS-CoV viremia และการตอบสนองของแอนติบอดี โดย SARS-CoV viremia ไม่สามารถตรวจพบในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยระยะพักฟื้น และ viremia ปริมาณ 75% ของตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซาร์สในช่วง 1 ถึง 2 สัปดาห์แรกก่อนที่จะตรวจพบสามารถตรวจพบ RNA ของไวรัสได้ในช่วงจุดพีคของไวรัส ซึ่งการยืดระยะเวลาในการผลิต IgG อาจบ่งบอกถึงความสำคัญของ IgG ทั้งในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการติดเชื้อ SARS-CoV เฉียบพลันและการขจัดแหล่งไวรัสที่เหลือระหว่างการฟื้นฟู และนี่เป็นหัวข้อสำคัญที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

4. สรุป

นับตั้งแต่การอุบัติขึ้นของ SARS-CoV ในปี 2002 และมีการแพร่กระจายไปทั่ว 32 ประเทศและพื้นที่ต่างๆ โลกได้ประสบกับการระบาดของ MERS-CoV และในตอนนี้เป็นโรค 2019-nCoV ไวรัสเหล่านี้อยู่ในอนุวงศ์ Coronavirinae ในตระกูลของ Coronaviridae เนื่องจาก CoV เกิดขึ้นเป็นระยะและคาดเดาไม่ได้ทำให้เกิดการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว และทำให้เกิดโรคติดเชื้อร้ายแรง สิ่งเหล่านี้จึงกลายเป็นภัยคุกคามต่อสุขภาพของมนุษย์อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อไม่มีวัคซีนหรือยาที่ได้รับการอนุมัติสำหรับการ

รักษาการติดเชื้อ CoV และไม่มีการอนุมัติแหล่งกักเก็บสำหรับ CoVs และ recombinant CoVs ซึ่งในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีความเข้าใจอย่างลึกซึ้งเกี่ยวกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติต่อไวรัส การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันประเภทนี้ยับยั้งการทำซ้ำของไวรัส ส่งเสริมการจัดไวรัส กระตุ้นการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ และกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวได้เป็นเวลานานต่อไวรัส ในกรณีส่วนใหญ่ การตอบสนองต่อการอักเสบของปอดและระบบที่เกี่ยวข้องกับ CoV จะถูกกระตุ้นโดยระบบภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติเมื่อตรวจพบไวรัส แม้ว่าวัคซีนสากลที่มีใช้ในการป้องกันอย่างกว้างขวางถือเป็นการป้องกันการแพร่กระจายของไวรัสในขั้นสุดท้าย แต่การพัฒนาวัคซีนอาจใช้เวลานาน ดังนั้นเพื่อตอบสนองความต้องการเร่งด่วน เราควรเสนอมาตรการการรักษาที่มีประสิทธิภาพโดยใช้ความรู้ที่สะสมไว้ของระบบตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด การบำบัดด้วยภูมิคุ้มกันแบบกำหนดเป้าหมายเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับยาต้านไวรัสบางชนิดที่มีกรอบเวลาการรักษาที่แคบและตอบสนองต่อการดื้อยาได้ง่าย โดยในปี 2003 glucocorticoid ได้ถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคซาร์สเพื่อควบคุมการติดเชื้อในปอดโดยควบคุมการตอบสนองต่อการอักเสบ ซึ่งการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกายยังมีบทบาทสำคัญในกรณีการบาดเจ็บที่ปอดที่เกิดจากโรคซาร์สแต่ยกเว้นการก่อเกิดโรคจากไวรัส ดังนั้นในกรณีภาวะการติดเชื้อในปอดจาก CoV การควบคุมการผลิตไซโตไคน์และการตอบสนองต่อการอักเสบเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากพวกมันมีหน้าที่ในการสะสมของเซลล์และของเหลว ซึ่งกลยุทธ์นี้นั้นมีความท้าทายเนื่องจากเรายังไม่ได้มีการระบุลักษณะใดๆ อย่างชัดเจนในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่สามารถยับยั้งได้โดยเฉพาะโดยไม่กระทบต่อการป้องกันโฮสต์ที่เป็นประโยชน์

อย่างไรก็ตาม การบรรลุเป้าหมายนี้ไม่ใช่เรื่องที่เป็นไปไม่ได้ ความสำเร็จที่โดดเด่นในการวิเคราะห์กลไกที่เป็นอันตรายและการป้องกัน ตัวอย่างเช่น การปิดกั้นเหตุการณ์ใกล้เคียงอย่างสมบูรณ์ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (เช่น การกระตุ้น PRR ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของ IFN) ดูเหมือนจะไม่ฉลาดเมื่อพิจารณาถึงบทบาททั่วไปในการควบคุมการป้องกันของโฮสต์ ในทางตรงกันข้าม effector arms ที่จำกัด และเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น การผลิตที่มีการควบคุมของอนุมูลออกซิเจน การก่อตัว NET, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 และการผลิต IL-21 อาจเป็นเป้าหมายที่ปฏิบัติได้ในที่สุด จำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อปรับปรุงความเข้าใจเกี่ยวกับลักษณะชั่วคราวของการตอบสนองต่อการอักเสบที่เกิดจาก CoV ที่สัมพันธ์กับจังหวะเวลาของการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รับการสนับสนุนโดยได้รับทุนวิจัยจาก National Natural Science Foundation of China (81902066, 81730061 และ 81471942)

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้เขียนขอประกาศว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใดๆ